جـامعــــــة حـــلـب

كليــة الطــب البشـري

قســـم الجـراحـــة

شعبة الجراحة البولية

أهمية نسبة مستضد الموثة النوعي الحر إلى الكلي في إنقاص عدد خزع الموثة بين الرجال بعمر خمسين سنة أو أكثر

رسالة أعدت لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في الجراحة البولية

إعداد طالب الدراسات العليا

د.عبد الله الحسن

٢٠١٠م\١٤٣١هـ

جـامعـــــــة حـــلـب

كليــة الطــب البشـري

قـســـم الجـراحــــة

شعبة الجراحة البولية

أهمية نسبة مستضد الموثة النوعي الحر إلى الكلي في إنقاص عدد خزع الموثة بين الرجال بعمر خمسين سنة أو أكثر

رسالة أعدت لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في الجراحة البولية

إعداد طالب الدراسات العليا

د.عبد الله الحسن

إشراف:

الدكتور حسان مخملجي

مدرس الجراحة البولية

ومشاركة:

الدكتور تيسير جبور

مدرس الجراحة البولية

٢٠١٠م\١٤٣١هـ

جامعــــــة حـــلـب

كليــة الطــب البشـري

قســـم الجـراحـــة

شعبة الجراحة البولية

أهمية نسبة مستضد الموثة النوعي الحر إلى الكلي في إنقاص عدد خزع الموثة بين الرجال بعمر خمسين سنة أو أكثر

رسالة أعدت لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في الجراحة البولية

إعداد طالب الدراسات العليا

د.عبد الله الحسن

إشراف:

الدكتور حسان مخملجي

مدرس الجراحة البولية

ومشاركة:

الدكتور تيسير جبور

مدرس الجراحة البولية

قدمت هذه الرسالة استكمالاً لمتطلبات نيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في الجراحة البولية من كلية الطب بجامعة حلب

٢٠١٠م\١٤٣١هـ

شهادة

أشـهـد بـأن الـعـمـل الـموصـوف فـي هـذه الـرسـالـة هـو نتيجة بحـث قام بـه الـمـرشـح

الدكتور عبد الله الحسن طالب الدراسات العليا في شعبة الجراحة البولية من كلية الطب بجامعة حلب تحت إشراف الدكتور حسان مخملجي (مدرس في شعبة الجراحة البولية من كلية الطب بجامعة حلب) ومشاركة الدكتور تيسير جبور (مدرس في شعبة الجراحة البولية من كلية الطب بجامعة حلب).

و أي رجوع إلى بحث أخر في هذه الموضوع موثق في النص

الـمـرشـح طالب الدراسات العليا

د. عبد الله الحسن

المشرف على الـرسـالـة

المدرس حسان مخملجي

المشرف المشارك

المدرس تيسير جبور

تصريح

أصرح بأن هذا البحث :

(أهمية نسبة مستضد الموثة النوعي الحر إلى الكلي في إنقاص عدد خزع الموثة بين الرجال بعمر خمسين سنة أو أكثر) لم يسبق أن قبل للحصول على أية شهادة و لا هو مقدم للحصول على أية شهادة أخرى .

المرشح طالب الدراسات العليا

د. عبد الله الحسن

نوقشت هذه الأطروحة بتاريخ : - - م

و أجيزت

عضو	**عضو**
المشرف	المشرف المشارك
المدرس حسان مخملجي	المدرس تيسير جبور

كلمة شكر

قد تعجز الكلمات عن شكر الأستاذين المشرفين على هذا البحث الذي أتمنى أن أكون قد وفقت في اختياره و انجازه طوال ثلاث سنوات مضت بين الأمل و العمل .

و لا يغيب عن قلبي قبل عقلي أن أشكر أساتذتي الذين بذلوا كل جهد ليصنعوا منا لبنة توضع في بناء صرح الوطن الغالي ،فلهم منا كل احترام وتقدير

الدكتور عبد الله الحسن

إهداء

بلا أسماء

بذلت اليوم إهدائي

لإخواني، أحبائي

أساتذتي ،و إن قدموا

شموعي، هم أخلائي

و نوراً سوف أشكره

يفوق عطاؤه الطائي

و قلباً سوف أحمله

بقلبي دون إرجاء

و أرجو الله يحفظه

و يسعده بإبقائي

حبيباً دونه الحب

محباً كل أعدائي

الدكتور عبد الله الحسن

فهرس المواضيع

الموضوع	الصفحة
الباب الأول :القسم النظري	١
الفصل الأول : التطور الجنيني للموثة	٢
الفصل الثاني :تشريح الموثة عند البالغين	٣
محفظة الموثة	٤
البنية النسيجية للموثة	٤
التروية الدموية للموثة	٥
التصريف اللمفي للموثة	٦
تعصيب الموثة	٦
الفصل الثالث :سرطان الموثة	٧
الفصل الرابع :الحدوث	٨
الفصل الخامس :عوامل الخطورة	٨
العمر	٨
الوراثة	٩
الأندروجينات	٩
عامل النمو المشابه للأنسولين	٩
الغذاء	٩
قطع الأسهر	٩
التعرض المحيطي	١٠
الفصل السادس : التشريح المرضي	١١
الدرجة والمرحلة	١٢
تصنيف منظمة الصحة العالمية لسرطان الموثة	١٤
الفصل السابع:تشخيص سرطان الموثة	١٥
المس الإصبعي عبر الشرج	١٥
تخطيط الصدى عبر المستقيم	١٥
الواسمات الورمية	١٥
الواسمات الورمية الكاليكرينية	١٥
المستضد النوعي للموثة (PSA)	١٦
الأشكال الجزيئية للـ PSA	١٧
التطبيقات السريرية للـPSA	١٩
مشتقات الـ PSA	٢٠
كثافة الـPSA	٢٠
سرعة الـPSA	٢١
القيمة المرجعية للـPSA حسب العمر والعرق	٢١
الـPSA الحر والنسبة المئوية له	٢١
الكاليكرين الإنساني الثاني	٢٣
المستضد النوعي الغشائي للموثة (PSMA)	٢٣
ألفا ميتيل أسيل كوأنزيم رازيماز	٢٤
المورثة ١ فائقة التعبير للموثة و الثدي	٢٤

Hepsin	٢٥
(PCA3) أو DD3	٢٥
NMP48(50.8KD)	٢٥
- خزعة الموثة	٢٥
الباب الثاني: الدراسة العملية	٢٨
الفصل الأول: هدف الدراسة	٢٩
الفصل الثاني: المرضى و طريقة البحث	٣٠
استمارة بحث	٣٢
الفصل الثالث : الدراسة الإحصائية	٣٤
الفصل الرابع : النتائج	٣٥
العمر	٣٥
الأعراض السريرية	٣٦
المس الشرجي	٣٧
تخطيط الصدى عبر المستقيم	٣٩
المستضد النوعي الحر للموثة	٤١
نتائج الخزع	٤٢
نتائج free PSA ratio بحسب التشخيص	٤٣
قيم الـ PSA حسب الفئات العمرية	٤٤
قيم الـ Free PSA Ratio حسب الفئات العمرية	٤٥
حجم الموثة	٤٧
توزع كثافة الـPSA (PSAD) حسب الفئات العمرية	٤٨
توزع حالات سرطان الموثة المشخص حسب الفئات العمرية	٤٩
علاقة متوسط الـPSA و الـPSAD و الـ Free PSA Ratio مع سرطان الموثة حسب الفئات العمرية	٥٠
توزع نتائج DRE وTRUS والـFree PSA Ratio والـPSAD حسب الفئات العمرية	٥١
مقارنة نتائج DRE و TRUS و الـFree PSA Ratio و الـPSAD مع عدد حالات السرطان المشخصة	٥٢
مقارنة نتائج حساسية و نوعية الـ DRE حسب الفئات العمرية	٥٣
مقارنة نتائج حساسية و نوعية الـ TRUS حسب الفئات العمرية	٥٤
مقارنة نتائج حساسية و نوعية الـ PSAD حسب الفئات العمرية	٥٥
مقارنة نتائج حساسية و نوعية الـ Free PSA Ratio حسب الفئات العمرية	٥٦
مقارنة نتائج الحساسية و النوعية حسب الوسيلة التشخيصية (DRE,TRUS ,PSAD ، Free PSA Ratio)	٥٧
الفصل الخامس :المناقشة	٥٨
الاستنتاجات	٦٤
الباب الثالث: الخلاصة	٦٥
الخلاصة باللغة العربية	٦٦
الخلاصة باللغة الانكليزية	٦٧
المراجع	٦٨

فهرس الأشكال

رقم الشكل	الموضوع	الصفحة
١	منظر خلفي لجدار الحوض الأمامي	٣
٢	تشريح الموثة حسب المناطق	٤
٣	التروية الشريانية للـموثة	٥
٤	العود الوريدي للـموثة	٥
٥	الخريطة الوراثية للكاليكرين البشري	١٦
٦	الأشكال الجزيئية للـ PSA	١٧

فهرس الجداول

رقم الجدول	الموضوع	الصفحة
*	تصنيف منظمة الصحة العالمية لسرطان الموثة	١٤
*١	الأشكال الجزيئية للـ PSA	١٧
*٢	أسباب ارتفاع الـPSA المؤقت والمدة اللازمة للعودة إلى الطبيعي	١٩
*٣	مشتقات الـ PSA	٢٠
*٤	القيم المرجعية للـPSA حسب العمر و العرق	٢١
*٥	احتمال إصابة الشخص بسرطان الموثة بحسب fPSA %	٢٢
١	توزع الحالات حسب الفئة العمرية	٣٥
٢	توزع الأعراض البولية السفلية وفق تواترها	٣٦
٣	توزع الحالات حسب نتائج المس الشرجي	٣٧
٤	توزع نتائج المس الشرجي في الحالات المشتبهة	٣٨
٥	توزع الحالات حسب نتائج TRUS	٣٩
٦	توزع نتائج TRUS في الحالات المشتبهة	٤٠
٧	توزع المناطق المشتبهة بـ TRUS	٤١
٨	توزع نتائج الحالات المشتبهة بحسب free PSA ratio	٤٢
٩	توزع نتائج الخزع	٤٣
١٠	توزع نتائج free PSA ratio بحسب التشخيص	٤٤
١١	توزع قيم الـ PSA حسب الفئات العمرية	٤٥
١٢	توزع قيم الـ Free PSA Ratio حسب الفئات العمرية	٤٦
١٣	متوسط حجم الموثة حسب الفئات العمرية	٤٧
١٤	توزع قيم الـ PSAD حسب الفئات العمرية	٤٨
١٥	توزع حالات سرطان الموثة المشخص حسب الفئات العمرية	٤٩
١٦	توزع نتائج DRE و TRUS و الـ PSAD و الـFree PSA Ratio حسب الفئات العمرية	٥١
١٧	توزع نتائج DRE و TRUS و الـPSAD و الـFree PSA Ratio مع عدد حالات السرطان المشخصة	٥٢
١٨	حساسية و نوعية الـ DRE لكل فئة عمرية ولكل الأعمار	٥٣
١٩	حساسية و نوعية الـ TRUS لكل فئة عمرية ولكل الأعمار	٥٤
٢٠	نتائج حساسية و نوعية الـ PSAD لكل فئة عمرية ولكل الأعمار	٥٥
٢١	حساسية و نوعية الـ Free PSA Ratio لكل فئة عمرية ولكل الأعمار باعتبار القيمة الحدية هي ٢٤%	٥٦
٢٢	نتائج الحساسية و النوعية حسب الوسيلة التشخيصية	٥٧
٢٣	نسبة سرطان الموثة بحسب العمر	٥٨
٢٤	نسبة سرطان الموثة بحسب الـFree PSA%	٦٠
٢٥	الحساسية والنوعية و القيمة الكشفية الايجابية و السلبية لكل (cut off) للـFree PSA%	٦١
٢٦	مقارنة بين مرضى سرطان الموثة والأمراض السليمة للموثة من حيث متوسط العمر ، PSA الكلي، free PSA ،free PSA%،حجم الموثة،PSAD	٦٢

فهرس المخططات

رقم مخطط	الموضوع	الصفحة
١	توزع الحالات حسب الفئة العمرية	٣٥
٢	توزع الأعراض البولية السفلية وفق تواترها	٣٦
٣	توزع الحالات حسب نتائج المس الشرجي	٣٧
٤	توزع نتائج المس الشرجي في الحالات المشتبهة	٣٨
٥	توزع الحالات حسب نتائج TRUS	٤٩
٦	توزع نتائج TRUS في الحالات المشتبهة	٤٠
٧	توزع المناطق المشتبهة بـ TRUS	٤١
٨	توزع نتائج الحالات المشتبهة بحسب free PSA ratio	٤٢
٩	توزع نتائج الخزع	٤٣
١٠	توزع نتائج free PSA ratio بحسب التشخيص	٤٤
١١	منحني بياني لمتوسط الـ PSA حسب الفئات العمرية	٤٥
١٢	منحني بياني لمتوسط الـ Free PSA Ratio حسب الفئات العمرية	٤٦
١٣	منحني بياني يبين متوسط حجم الموثة حسب الفئات العمرية	٤٧
١٤	منحني بياني لمتوسط الـ PSAD حسب الفئات العمرية	٤٨
١٥	توزع حالات سرطان الموثة المشخص حسب الفئات العمرية	٥٩
١٦	نسبة حالات سرطان الموثة في الدراسة	٥٠
١٧	علاقة متوسط الـPSA و الـPSAD و الـ Free PSA Ratioمع سرطان الموثة حسب الفئات العمرية	٥٠
١٨	توزع نتائج DRE و TRUS و الـPSAD و الـ Free PSA Ratio حسب الفئات العمرية	٥١
١٩	يبين توزع نتائج DRE و TRUS و الـPSAD و الـ Free PSA Ratio مع عدد حالات السرطان المشخصة	٥٢
٢٠	حساسية و نوعية الـ DRE لكل فئة عمرية ولكل الأعمار	٥٣
٢١	حساسية و نوعية الـ TRUS لكل فئة عمرية ولكل الأعمار	٥٤
٢٢	حساسية و نوعية الـ PSAD لكل فئة عمرية ولكل الأعمار	٥٥
٢٣	حساسية و نوعية الـ Free PSA Ratio لكل فئة عمرية ولكل الأعمار باعتبار القيمة الحدية هي ٢٤%	٥٦
٢٤	نتائج الحساسية و النوعية حسب الوسيلة التشخيصية	٥٧
٢٥	نسبة سرطان الموثة بحسب العمر	٥٨
٢٦	نسبة سرطان الموثة بحسب الـFree PSA%	٦٠
٢٧	الحساسية والنوعية لكل (cut off) للـFree PSA%	٦١

الباب الأول
القسم النظري

الفصل الأول: التطور الجنيني للموثة:

تتطـور الغدد الجنـسية الثانوية حسب الأصـل الجنيني و حسب الهرمـونات السترويئيدية الـمؤثرة، حيث تـتـطـور قـناة وولـف إلى الحويصل الـمنوي والـبربخ و الأسهـر ومجـل الأسهر و القناة الدافقة و يتفعل هذا التطور بالتستسترون، و يكتمل تطور قناة وولف فـي الأسبوع الثالث عشر من الحياة الجنينية [١، ٣].

و بالـمقـابـل فإن أول ظهـور للـموثة يـكـون خلال الشهر الثالث حيث يتطور من الجيب الـبـولي الـتـنـاسـلـي و يحرض ذلك بالـتستسترون المرجع DHT الذي ينتج من استقلاب الـتستسترون الـمنتج من خلايا لايدغ في خصية الجنين والتي تصبح فعالـة خـلال الشهر الـثـاني للحياة الـجنينية بواسـطـة أنـزيـم 5-α Redctase الـمتـوضـع في الجـيب الـبـولـي التناسلي [٢].

حيث تتشكل خمسة أزواج من البراعم الظهرية على الجدار الخلفي للجيب البـولي التناسـلي علـى كـلا جـانـبي الـشنخوب (vermontanum) ومن ثـم تغزو هذه البراعـم الـنسيج المتوسطي لتشكل الموثة [٦، ٨].

يشكل الزوج القمي من البراعم المنطقة الداخلية للموثة وتشكل البراعم السـفلية الـمنطـقة الخارجية للموثة[٦]، و تـتطور هاتان المنطقـتان للموثة كدوائـر متمركزة حول الإحليل[٧] وهذا هام في تطور أورام الموثة لأن المنطقة الداخلية تعطي منشأ لـفـرط تـنـسج الـمـوثة السـليم (BPH) في حين تعطي الـمنـطـقـة الخارجية منشأ لسرطان الموثة، ويكتمل تمايز الموثة في الشهر الرابع للحياة الجنينية [٣].

يعتمد تـطـور الـموثة على الأنـدروجـيـن بشكله المرجـع DHT والذي بدوره يحرض إنتاج عوامل نمو متعددة هي:

-Epidermal growth factor (EGF) [8]

-Keratinocyte growth factor (KGF) [5]

-Transforming growth factor B (TGFB) [7, 10]

-Insulin–like growth factor (HGF) [4, 10]

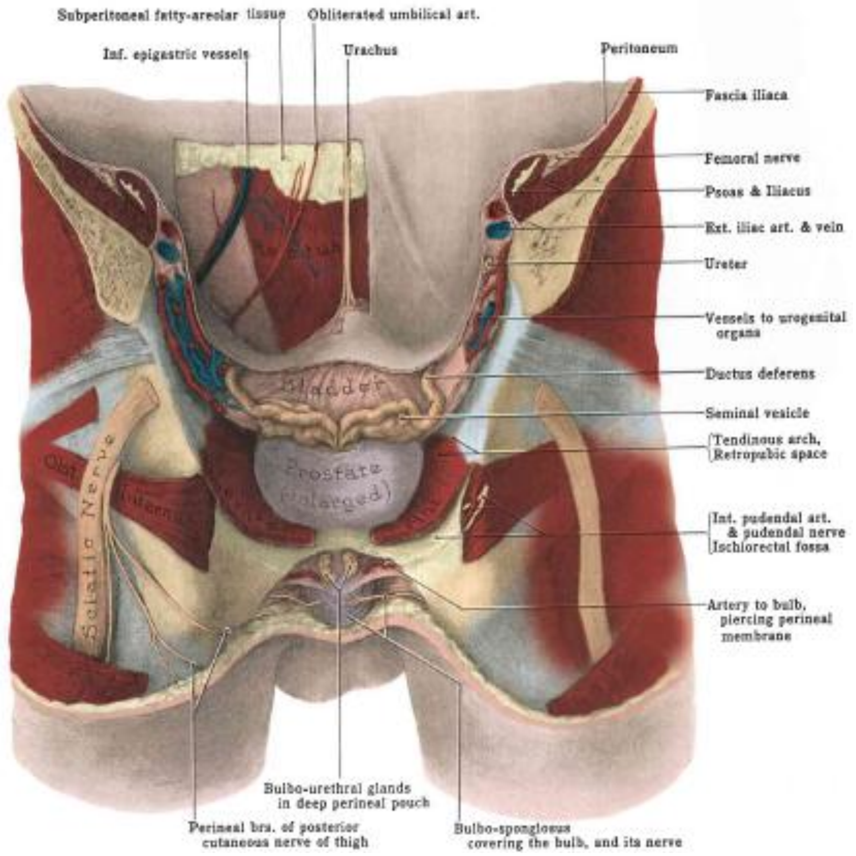
-fibroblast growth factor (FGF-10) [5, 8]

الفصل الثاني: تشريح الموثة عند البالغين:

الموثة عضو غدي ليفي عضلي صلب تتألف من نسيج غدي ٧٠% و نسيج عضلي ليفي لحمي ٣٠% و تشبه بشكلها وحجمها ثمرة الكستناء وتزن حوالي ١٥-٢٠ غ وأبعادها هي الطول الرأسي الذيلي ٤-٦ سم، القطر الأمامي الخلفي ٢-٣ سم عند الذروة، و ٣-٤ سم عند القاعدة [١١، ١٣، ١٧].

تتوضع الموثة أسفل المثانة و فوق الحجاب البولي التناسلي و تحيط بالجزء الداني من الإحليل و الذي يبلغ طوله ٢.٥ سم[١١، ١٧].

للموثة شكل مخروطي قاعدته في الأعلى وقمته في الأسفل ولها أربع سطوح (علوي –اثنان سفليان وحشيان –سفلي خلفي) وتندمج هذه السطوح مع بعضها بحيث لا توجد بينها حواف حادة [١١، ١٥].



شكل رقم (١) منظر خلفي لجدار الحوض الأمامي

محفظة الموثة:

المحفظة الحقيقية:

غمد ليفي رقيق وتنفصل عن المحفظة المزيفة في كل جانب بالضفيرة الوريدية الموثية

المحفظة الزائفة:

وهي جزء من اللفافة الحوضية، تحيط بالموثة كغيرها من الأعضاء، ويشكل الجزء الخلفي من اللفافة الموثية صفيحة عريضة قوية تدعى لفافة دينونفيلييه[١٣].

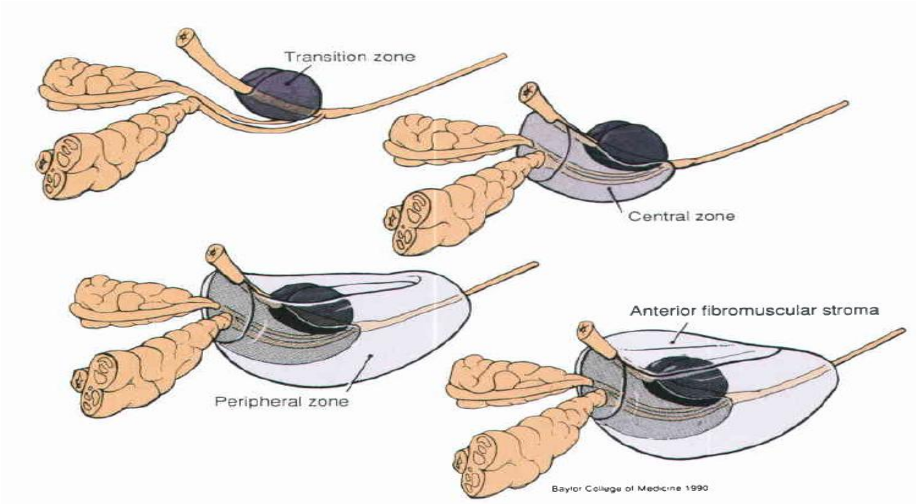
البنية النسيجية:

تمتلك الغدة الموثية تركيباً غدياً برانشيمياً بالعمق و محفظة ليفية عضلية مرنة في المحيط[١٧].

يتكون البرانشيم الغدي من عنبات غدية متوضعة بفصوص تتحد مع بعضها بواسطة لحمة ليفية عضلية معظمها ألياف عضلية ملساء [١٤,١٧].

للموثة خمسة فصوص و ذالك حسب تصنيف **Lowsley** : وهي أمامي و خلفي ومتوسط وجانبي أيمن وجانبي أيسر.

أما حسب تصنيف **Mc Neal** ١٩٧٢ : فهي تقسم إلى منطقة محيطية peripheral zone وتشكل ٧٠% من الموثة، ومنطقة مركزية central zone و تشكل 25% من الموثة، و منطقة انتقالية transitional zone و تشكل 5% من الموثة[١٢].



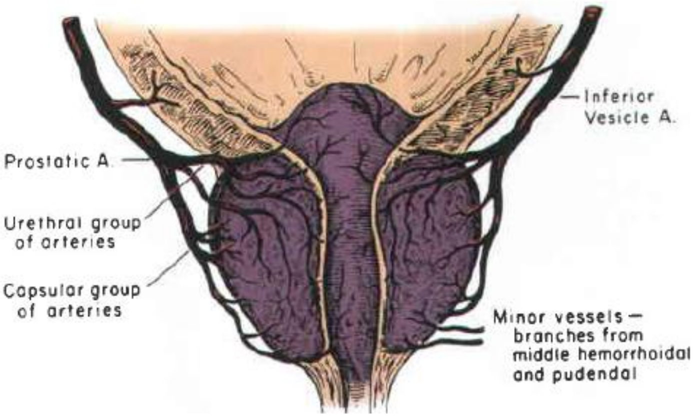
شكل رقم (٢) تشريح الموثة حسب المناطق

التروية الدموية:

الشرايين:

ينشأ الشريان الحويصلي الموثي من الشريان الحرقفي الباطن، ويمكن أن ينشأ من الشريان الموثي العلوي أو من الشريان الفرجي الباطن[١٤]، حيث يسير على العضلة رافعة الشرج و ينقسم إلى الشريان الحويصلي السفلي و الشريان الموثي.

ينقسم الشريان الموثي نفسه عند قاعدة الموثة إلى جذع خلفي كبير يغذي عظم الغدة و جذع أمامي صغير يغذي الجزء الأمامي الوحشي[١٤].



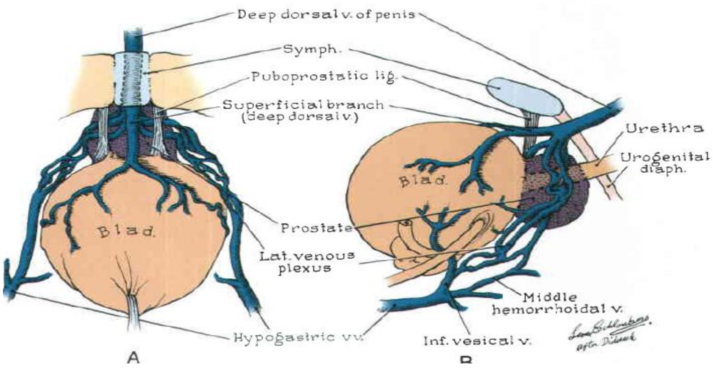
.

شكل رقم (٣) التروية الشريان للموثة

العود الوريدي:

تتصل أوردة الموثة مع أوردة القضيب و الإحليل و المثانة و ذلك عند الأربطة الوحشية للموثة لتشكل الضفيرة الموثية Santorini plexus و التي تفرغ الدم في الوريد الحرقفي الباطن[١٥، ٢٠].

.



شكل رقم (٤) العود الوريدي للموثة

التصريف اللمفي:

يتم نزح اللمف بشكل رئيسي إلى العقد السادة والحرقفية الباطنة و بشكل أقل شيوعا إلى العقد العجزية والعقد الحرقفية الظاهرة [١٥، ٢٠].

التعصيب: تتعصب الموثة بالأعصاب الودية و نظيرة الودية و الجسمية [٢٠].

التعصيب الودي: ينشأ من الشدف القطنية **L1-L2** و يأتي عبر الضفيرة الخثلية العلوية والضفيرة الحوضية السفلية و التي تتوضع على جانبي الموثة و المثانة و يؤدي هذا التعصيب إلى تقلص العضلات الملساء في المحفظة ولحمة الموثة [١٦].

التعصيب نظير الودي: ينشأ من الشدف العجزية **S2-S4** ويأتي عبر الضفيرة الحوضية السفلية و الضفيرة الخثلية السفلية، و ينتهي التعصيب نظير الودي في العنبات الغدية حيث يحرضها على الإفراز [١٦].

التعصيب الجسمي: ينشأ من الجذور العجزية **S2-S4** و يعصب المصرة الخارجية بالعصب الفرجي، وكذلك يعصب المصرة حول الإحليل عبرالضفيرة الحوضية.

تشكل الأعصاب الحوضية و الخثلية السفلية ضفيرة عند قاعدة الموثة تمتد وحشياً و خلف الحويصل المنوي وتنشأ من هذه الضفيرة الأعصاب الكهفية التي تتوضع خارج لفافة دينونفيلييه و بموقع الساعة ٥ و ٧ ثم تسير من قاعدة الموثة إلى قمتها، وتصبح عند القمة بموقع الساعة ٣ و ٩ ثم تتابع السير وحشي الإحليل من كل جانب [١٦، ٢٠].

أنماط خلايا الموثة:

تتألف الموثة من نمطين من الخلايا هما الظهارية و اللحمية.

الخلايا الظهارية:

تتكون من خلايا جذعية، خلايا ظهارية قاعدية، خلايا عابرة مضخمة، خلايا غدية صماوية عصبية، و أخيراً خلايا ظهارية متمايزة مفرزة في اللمعة [١٢].

خلايا اللحمة:

تتكون من خلايا عضلية ملساء و خلايا ليفية و نسج ضامة و تعمل على دعم بنية الموثة [١٢].

الفصل الثالث: سرطان الموثة:

مقدمة:

سرطان الموثة هو أحد أشيع الأمراض في الجراحة البولية ولذلك أجريت العديد من الأبحاث لإيجاد واسم ورمي يحدد لنا الرجال الذين لديهم سرطان موثة مهدد للحياة [٣٥].

يعطي الكشف المبكر عن السرطان المريض و طبيبه الفرصة لإجراء جراحة شافية باكراً ما أمكن مادام المرض موضَعاً في الموثة [٣٩, 156].

كان سرطان الموثة- من بين الأورام البولية الخبيثة- مستفيداً لدرجة كبيرة من اكتشاف وتطبيق الواسمات الورمية [٣٩]، و قد أحدث المستضد النوعي للموثة (PSA) -منذ اكتشافه عام ١٩٧٨و تطبيقه عام ١٩٨٠- ثورة كأداة في الكشف المبكر، و تحديد مرحلة الورم و متابعة مرضى سرطان الموثة[٢٦٣, 154].

يتم تصنيف سرطان الموثة سريرياً إلى مراحل (Staging) و يعتمد التصنيف على إمكانية جس الورم بالمس الشرجي، أو رؤيته بتخطيط الصدى عبر المستقيم (T1a-b) أو تشخيصه بالخزعة الموجهة بتخطيط الصدى عبر المستقيم بسبب ارتفاع الـ PSA (T1c)، فإذا أصبح مجسوساً أو مرئياً بتخطيط الصدى عبر المستقيم يصنف (T2) وعند اختراقه لمحفظة الموثة أو غزوه الحويصيلين المنويين يصنف (T٣)، أما تثبت الورم أو غزوه للأعضاء المجاورة يصنف (T4).

بينما كان يكتشف معظم سرطان الموثة اعتماداً على ارتفاع المستضد النوعي للموثة (PSA) أو المس الشرجي غير الطبيعي أو كلاهما عام ١٩٨٠ حتى عام ١٩٩٠ فإن معظم سرطان الموثة اليوم يشخص قبل المرحلة التي يصبح فيها المرض مجسوساً سريرياً (stage T1c) مع (PSA) بين ٢.٥ و ١٠ نانوغرام \ مل [١٥٥، ١٥٦، ١٧٧].

أدى التطور في طرق التشخيص والعلاج إلى زيادة كشف المرض غير المجسوس (T1c) مع نقص في الوفيات في حالات المرض المجسوس (T2) [٨٢].

رغم ذلك فإن سرطان الموثة (stage T1c) المكتشف بواسطة الـ(PSA) غير متماثل سريريا، مع أن المسح بمعايرة الـPSA حسن مدة البقاء فإن النتائج غير متماثلة لسرطان الموثة (stage T1c) حيث يوجد العديد من السرطانات التي لا تشكل تهديداً للحياة لذلك نحن بحاجة إلى طريقة لكشف المرض المهم سريرياً [١٠٠].

بالرغم من التطبيق السريري للـ (PSA) كواسم ورمي لسرطان الموثة فإنه نوعي للموثة و ليس للسرطان، حيث يوجد تداخل بين القيم التي تترافق مع سرطان الموثة وتلك المترافقة مع الأمراض السليمة للموثة مثل الالتهاب أو الضخامة الحميدة [٢٤].

عند اعتماد القيمة ٢.٦ كحد أدنى لإجراء الخزعة فإن ٧٠-٨٠ % من الخزع المجراة ستكون سليمة [٧٧، ١٣٢]، لذلك يتم استخدام مشتقات الـ PSA مثل كثافة الـ PSA (density)، سرعة تغيرالـPSA (velocity)، مناسبة الـPSA للعمر، ومؤخراً مشتقات الـPSA الجزيئية لتحسين أداء الـPSA [٣٠، ٤١، ١٤٧].

دفع الفهم الجديد للكيمياء الجزيئية الحيوية و العوامل المسرطنة في سرطان الموثة نحو العديد من الأبحاث و الاكتشافات ليس فقط لكشف السرطان فقط و إنما لمعرفة درجة خطورته على حياة المريض [٨٢].

الفصل الرابع: الحدوث:

سرطان الموثة هو أشيع خباثة حشوية في الولايات المتحدة الأمريكية و هو يشكل ثلث هذه الخباثات عند الرجال منذ عام ١٩٨٤ [٨٠، ٨٣].

احتمال الإصابة بهذا المرض خلال الحياة عند الرجل الأبيض ١٧.٦% و عند الأسود ٢٠.٦% بينما تكون خطورة الوفاة به خلال الحياة هي ٢.٨%، ٤.٧% بالترتيب [٨٠].

يصنف سرطان الموثة عالمياً بأنه السرطان الرابع الأكثر شيوعاً عند الذكور، و معدلات الحدوث والوفاة به أعلى في الدول الغربية منه في الدول النامية، كما أن معدلات الحدوث و الوفاة بـه أعلى في الدول الاسكندنافية منه في جنوب أوربا [١٠٩، ١٦٣].

ينخفض معدل الحدوث في دول آسيا وبخاصة الصين واليابان، و كما هو الحال في الولايات المتحدة الأمريكية ارتفع معدل التشخيص في باقي الدول بعد اكتشاف الـPSA و تطبيقه في التحري عن سرطان الموثة [١٤٣].

الفصل الخامس: عوامل الخطورة:

ما تزال الأسباب النوعية لبدء و ترقي سرطان الموثة غير معروفة بشكل دقيق إلا أنه تم اقتراح عدة عوامل خطورة هي:

١-العمر: يزداد احتمال حدوث سرطان الموثة كلما تقدم العمر، و هو الوحيد بين الأورام الذي لا توجد له قمة حدوث، و هو يتواجد بشكلين كامن و سريري [٨١].

الشكل النسيجي (الكامن):

يوجد عند ٣٠% من الرجال بعمر ٥٠ سنة، بينما يوجد عند ٦٠-٧٠% من الرجال بعمر أكبر من ٨٠ سنة.

الشكل السريري: يوجد عند ٦.١ % من الرجال الأمريكيين، مع العلم أن السرطان النسيجي يوجد بنفس النسبة في كل الدول و الأعراق إلا أن السرطان السريري مختلف والعلاقة بينهما غير واضحة [٨٢].

٢-الوراثة:

يتعرض الرجال الذين لديهم أقارب من الدرجة الأولى مصابون بسرطان الموثة لضعفي الخطر لتطور سرطان الموثة، و يتعلق هذا الأمر بعمر المريض فالخطر أكبر كلما كان المريض أصغر سناً [١٢٩، ١٣٠].

بين Carter في دراسته عام ١٩٩٢ أن النمط العائلي لسرطان الموثة يعود لاضطرابات صبغية، و يتوقع حدوث سرطان الموثة عند ٨٨% من الحاملين لهذه الاضطرابات مقابل ٥% لغير الحاملين [٤٢].

٣-الأندروجينات: يتأثر بدء و ترقي سرطان الموثة بالأندروجينات و يتراجع بعد الإخصاء الطبي أو الجراحي[١٨٧]، إلا أن هناك ثلاث نقاط على دور الأندروجينات:

١.يتغير معدل الأندروجينات الكلي خلال الفعاليات النهارية.

٢.من الصعب تقييم تعرض الموثة للهرمونات الداخلية.

٣.لا يعرف فيما إذا كان التعرض للأندروجينات أو التغير في تركيزها الإنسان هو المهم في آلية التأثير[١٩٠].

٤-عامل النمو المشابه للأنسولين-١ Insulin like growth factor -1:

ويعرف اختصاراً(ILGF1)، والذي يحرض انقسام ظهارية الموثة الطبيعية و المتحولة ومن غير المعروف سبب ارتفاع ILGF1 عند بعض الأشخاص، وعزاه البعض لتعدد صبغيات ILGF1[٩٨].

٥ -الغذاء: الدليل المقنع على تأثير الغذاء هو ازدياد حدوث سرطان الموثة لدى المهاجرين الأوائل من الصين و اليابان، و بشكل جزئي يفترض أن الغذاء يلعب دوراً في تحول السرطان الكامن إلى سرطان سريري، وبالتالي يلعب دوراً في تحفيز السرطان أكثر من بدئه [١٤١].

I. الدسم (اللحم و مشتقات اللبن):

هناك دراسات عديدة تثبت أن زيادة استهلاك الدسم تؤدي إلى زيادة كلاً من حدوث سرطان الموثة و الوفيات الناجمة عنه، و بالعكس الغذاء الفقير بالدسم ينقص حدوث سرطان الموثة (١٤١)، و تؤثر الدسم عبر العوامل التالية:

-زيادة التستسترون

-مخزن للجذور الحرة

-تستقلب إلى عوامل مسرطنة

وبالمقابل فشلت دراسات عديدة في إظهار العلاقة بين الدسم وسرطان الموثة.

II. **الكالسيوم:** تترافق زيادة استهلاك الكالسيوم مع زيادة حدوث سرطان الموثة والآلية غير معروفة لكن يفترض أن زيادة استهلاك الكالسيوم تنقص تنظيم فيتامين د مما يحفز تكاثر خلايا الموثة (١٢٧).

III. **:Lycopene**
و هو مكون شبه كاروتيني يلعب دور مضاد تأكسد قوي، أظهرت دراسات عديدة أن زيادة تناوله تنقص معدل حدوث سرطان الموثة (١٦٦).

IV. **:Vit E** مضاد تأكسد تنقص زيادة تناوله معدل حدوث سرطان الموثة (١٢١).

V. **الشاي الأخضر:** يحتوي مضادات تأكسد و تناوله شائع في جنوب آسيا.

٦- قطع الأسهر: بينت بعض الدراسات ازدياد معدل حدوث سرطان الموثة مع قطع الأسهر، و فشلت أخرى في إظهار ذلك (١٣٠)، فكلما كان المريض أصغر سناً كان الخطر أكبر، و الآلية غير معروفة حيث تتهم عوامل متعددة مثل أضداد النطاف ومفرزات الموثة، أو أن المريض سيتابع من قبل جراح البولية مما يزيد من احتمال كشف سرطان الموثة ؟

٧- التعرض المحيطي:

- التدخين دوره غير مؤكد.
- زيادة تناول الكحول: دوره غير مؤكد.
- الفعالية الجنسية: يتهم البعض زيادة الفعالية الجنسية، إلا أن ذلك غير مؤكد.
- الطول و الوزن : كونهما يرتبطان مع ILGF1 فتترافق زيادة الطول و الوزن مع زيادةILGF1 و بالتالي زيادة حدوث السرطان.

الفصل السادس : التشريح المرضي:

-التنشؤ داخل الظهارية الموثية(PIN):

هو مرحلة ماقبل السرطان الغازي و له نفس الخصائص الخلوية لسرطان الموثة و لكن لا تغيب فيه طبقة الخلايا القاعدية .يصنف PIN إلى منخفض الدرجة LG و عالي الدرجة HG [٦٦]، و يجب أن لا يوجد PIN LG بشكل روتيني في التشريح المرضي لأن المشرح المرضي لا يستطيع مبدئياً تمييز الـ BPH عن الـPIN LG، وعند وجوده فلا يزيد خطر وجود سرطان الموثة عند إعادة الخزعة لدى المريض.

يتراوح معدل وجود PIN HG في الخزع من ٠.٥-١٦.٥% و أظهرت الدراسات الواسعة أن خطر وجود سرطان الموثة عند إعادة الخزعة يتراوح من ٢٣-٣٥%، و لا يرفع PIN بذاته PSA المصلي[٦٦].

-السرطان الغدي (Adenocarcinoma)(٩٥%):

يتوضع معظمها في المنطقة المحيطية في ٦٠-٧٠% من الحالات و ١٠-٢٠% من الحالات في المنطقة الانتقالية و ٥-١٠% من الحالات في المنطقة المركزية [١٧٣].

مجهريا: يتميز بغياب طبقة الخلايا القاعدية على الرغم من وجودها في الخلايا الطبيعية و فرط التنسج الموثي السليم و الآفات ما قبل السرطانية .

تكون السرطان الغدية متعددة في ٨٥% من الحالات، وتبدي ٥٠% من حالات السرطان الغدي تمايزاً عصبياً عند التقييم النسيجي الكيماوي المناعي.

- سرطان الخلايا الصغيرة:

مماثل لما هو في الرئة و لا يبدي فعالية هرمونية و يترافق في ٥٠% من الحالات مع السرطان الغدي، ومعدل البقاء في هذه الحالات أقل من سنة واحدة [٦٦].

- سرطان الخلايا الشائكة SCC:

نادرة ومعدل البقاء فيها منخفض، و قد تؤدي لنقائل حالة للعظم وهي لا تستجيب عادة للعلاج بالحرمان الهرموني [٦٦].

أورام اللحمة المتوسطة: ٠.١ -٠.٢ % من الحالات.

الغرن العضلي المخطط: و هو أشيع و يشاهد في مرحلة الطفولة [٦٦].

الغرن العضلي الأملس: و هو الأشيع عند البالغين ويشاهد حالات منه عند تجريف الموثة [٦٦].

-سرطان الخلايا الانتقالية:

١-٤ % من الحالات، و تميل للارتشاح إلى عنق المثانة في أكثر ٥٠% من الحالات.

الأكثر شيوعاً هو ترافقه مع قصة سرطان مثانة معالج منذ أشهر أو سنوات مع معالجة كيماوية داخل المثانة [٦٦].

٣٥-٤٠ % من حالات استئصال المثانة و الموثة من أجل سرطان المثانة تظهر وجود ارتشاح في الموثة.

يمكن أن يحدث ارتشاح للموثة في اللمفوما و بشكل نادر جداً يمكن أن تكون بدئية فيه، ويمكن أن يحدث إرتشاح للموثة في ابيضاض الدم أيضا [٦٦].

الدرجة والمرحلة Grading &Staging:

يعتبر نظام غليسون Gleason لتحديد درجة الورم هو النظام الأكثر استخداماً في الولايات المتحدة الأمريكية وهويعتمد على مظهر البناء الغدي تحت المجهر بالتكبير الضعيف [١٧٢] و يصنف إلى ٥ درجات هي:

الدرجتان ١ و ٢: تتميزان بالغدد الصغيرة المنسجمة و الممتلئة بإحكام و اللحمة الداخلية بينها قليلة.

الدرجة ٣: تتميز بالغدد متغيرة الحجم و التي تتوضع ضمن لحمة طبيعية.

الدرجة ٤: تتميز بمظاهر نسيجية متعددة و الصفة الواسمة هي تشكل غير كامل للغدد، وتبدو الغدد أحياناً مندمجة و مشتركة بحافة خلوية و أحياناً نرى أعشاشا خلوية أو حبالاً خلوية طويلة .

الدرجة ٥: تتميز بخلايا مرتشحة وحيدة بدون تشكل غدي أو ظهور لمعات.

تنتج نقاط غليسون عن جمع درجتي غليسون الأكثر مشاهدة في العينة ،و يتراوح مجموع النقاط بين ٢ و ١٠.

يكون مجموع نقاط غليسون بين ٢-٤ في الأورام جيدة التمايز، و بين ٥-٦ في متوسطة التمايز. و بين ٨-١٠ في سيئة التمايز.

يستخدم تصنيف MTN نتائج كلاً من المس الشرجي DRE و تخطيط الصدى عبر المستقيم TRUS بغض النظر عن نتائج الخزعة وذلك في تحديد المرحلة Staging لسرطان الموثة كما في الجدول المبين في الصفحة التالية:

TNM		
1997	**1992**	**Description**
TX	TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	T0	No evidence of primary tumor
T1	T1	Nonpalpable tumor—not evident by imaging
T1a	T1a	Tumor found in tissue removed at TUR; 5% or less is cancerous and histologic grade <7
T1b	T1b	Tumor found in tissue removed at TUR; >5% is cancerous or histologic grade >7
T1c	T1c	Tumor identified by prostate needle biopsy due to elevation in PSA
T2	T2	Palpable tumor confined to the prostate
T2a		Tumor involves one lobe or less
	T2a	Tumor involves less than half of one lobe
T2b		Tumor involves more than one lobe
	T2b	Tumor involves more than half of a lobe but not both lobes
None	T2c	Tumor involves more than one lobe
T3	T3	Palpable tumor beyond prostate
T3a	T3a	Unilateral extracapsular extension
T3b	T3b	Bilateral extracapsular extension
T3c	T3c	Tumor invades seminal vesicle(s)
T4	T4	Tumor is fixed or invades adjacent structures (not seminal vesicles)
T4a	T4a	Tumor invades bladder neck, external sphincter, and/or rectum
T4b	T4b	Tumor invades levator muscle and/or fixed to pelvic wall
N(+)	N(+)	Involvement of regional lymph nodes
None	None	None
NX	NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	N0	No lymph node metastases
N1	N1	Metastases in single regional lymph node, ≤2 cm in dimension
N2	N2	Metastases in single (>2 but ≤5 cm) or multiple with none >5 cm
N3	N3	Metastases in regional lymph node >5 cm in dimension
M(+)	M(+)	Distant metastatic spread
MX	MX	Distant metastases cannot be assessed
M0	M0	No evidence of distant metastases
M1	M1	Distant metastases
M1a	M1a	Involvement of nonregional lymph nodes
M1b	M1b	Involvement of bones
M1c	M1c	Involvement of other distant sites
None	None	None

TNM, tumor, node, metastasis; TUR, transurethral resection.

تصنيف منظمة الصحة العالمية (TNM) لسرطان الموثة(*)

الفصل السابع:تشخيص سرطان الموثة:

١-المس الإصبعي عبر الشرج DRE:

غير نوعي وغير حساس لـوحده، و يرجح عدم انتظام الموثة وجود سرطان الـموثة فـي ٥٠% من الحـالات، بينما لا ينـفي الـمس الإصبعي الـشرجي السلـبي وجـود سـرطـان الموثة [76].

المرضى المشخص لهم سرطـان الـموثة بالـمس الإصبعي الـشرجي يكون لديهم غزو للمحفظة في أكثر من ثلثي الحالات [٧٦].

يجب إجراء الخزعـة عند الشك بـ DRE بغض النظـر عن قيمـة الـPSA لأن هذه الـقيـمة تكون أقل من ٤ نانوغرام\مل في ٢٥% مرضى سرطان الموثة [٢٤، ٤٧].

٢-تخطيط الصدى عبر المستقيم TRUS:

يظهـر السرطان بشكل كـلاسيكي كـآفة ناقصـة الصدويـة ،لكن أظهـرت دراسـة Flanigan أن ١٨% فـقط من الآفات المشتبهة بالـ TRUS كانت تحوي فعلياً على سرطان في حين أن ٦٥ % من المناطق الحاوية على سرطان لم تكن مشتبهة بالـTRUS [182].

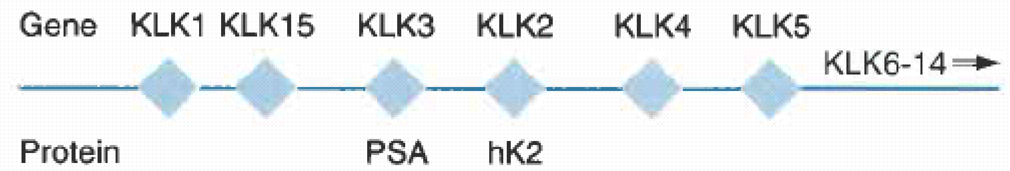
و يفتقد ٢٥-٥٠ % من السرطـانات عند خزع المناطـق ناقصـة الصدويـة فقط (سلبية كاذبة) لذا يجب إجراء الخزعة عند الشك بـDRE أو الـPSA بغض النظر عـن نـتـيـجـة الـ TRUS [182].

٣-الواسمات الورمية:

- **-الفوسفاتاز الحامضية الموثية:** هو الواسم التقليدي لسرطان المـوثة يرتفع عند ٧٠% مـن المرضى الذين يكون لديهم غزو خارج المحفظة أو عند وجود نقائل [٧٤، ١٥٨، ١٦٥].
- **الواسمات الورمية الكاليكرينية (KALLIKREIN TUMOR MARKERS):**

تم تحديد ٣ من عائلة الكاليكرينات [١٢٦] هي المعـثـكـلـي الكلوي(hKLKl) [٩٠، ١٣٤]، الكاليكرين الإنساني الثاني(hKLK2)، الكاليكـرين الإنساني الثالث (hKLK3) [٧٠,١١٠,١٢٣]، وهو ما يعـرف بالمستضـد النوعي لـلموثة (PSA)، و يقوم hKLK2 بتنظيم عمـلية شطـر الحموض الأمينيـة المكونة للـPSA أي تفعيله [١٠٢، ١١٩، ١٢٠].

في حين أن الـ PSA يكون تـركيـزه عالٍ في النسيج الظهاري الـموثي السليم مـع تـركيـز قـلـيل للـhKLK2 فإنـه في نسيج السرطان الموثي يكون تركيز الـ hKLK2 عالياً [١٠٠، ١٢٣].



شكل رقم (٥)الخريطة الوراثية للكاليكرين البشري[١٩٤]

١) المستضد النوعي للـموثة (PSA) أو (hKLK3):

هو غـليكو بروتين وزنـه الـجـزيـئـي ٣٣ كـيـلـو دالتون يتركب من ٢٤٠ حمض أميني و مورثته على الصبغي ١٩ (٢٤، ٦٦).

فيزيولوجيا:

يـفرز بتركيز عالٍ في السائل الـمنوي (١١٧، ٢٠٢) حيث يميع الخثرة المنوية بعد القذف (١١٦) (حال بروتني للحمض الأميني سيرين)، و يتراوح نصف عمره بين ٢ إلى ٣ أيام.

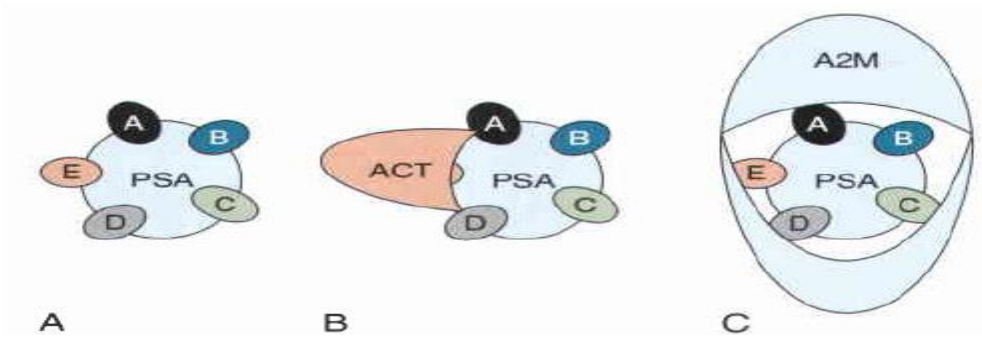
يـوجـد الـ PSA مـن منـشأ غـير موثي بتراكـيـز قليلـة فـي نسيج الثدي الطبيعي (١٦٧) و أورامـه الخبيثة (١٢٩، ١٩٩)، و في حليب الثدي (١٩٧)، و مصل الأنثى، و فـي سرطان الكلية أو الكظر، و في

سرطان المبيض (١٩٨)، و كذلك في سرطان الرئة (١٠٧)، في الممارسـة السريريـة يعـتبر الـPSA

نوعي للموثة (٧٩).

يتـم إنـتـاج الـPSA مـن الـخـلايـا الظهارية للمعة الموثة، و يكون الـPSA في المصل حراً أو مـرتـبـطاً بـ ألفا انـتـي كـيـمـوتـربسـين α1-Antichymotrypsin (ACT) أو ماكروغلـوبولين α2- macroglobulin (A2M) (٣٥، ٣٦).

عـنـد ارتباط الـPSA بـ (ACT) يـبـقـى قابلاً للكـشـف مـنـاعياً لكن بدون فعالية حالة للبروتين، أما عند ارتباطه بـ A2M يصبح غير قابل للكشف في معظم التحاليل المخبريـة الحاليـة مع بقاء بعض الفعالية الحالة للبروتين(٥٢، ٨٢، ٢٨١، ٢٨٢).



شكل رقم (٦) الأشكال الجزيئية للـ PSA (٣٥،٣٦)

A: الـ PSA الحر مع خمس مستقبلات قابلة للكشف مناعيا

B: الـ PSA المرتبط بـ ACT

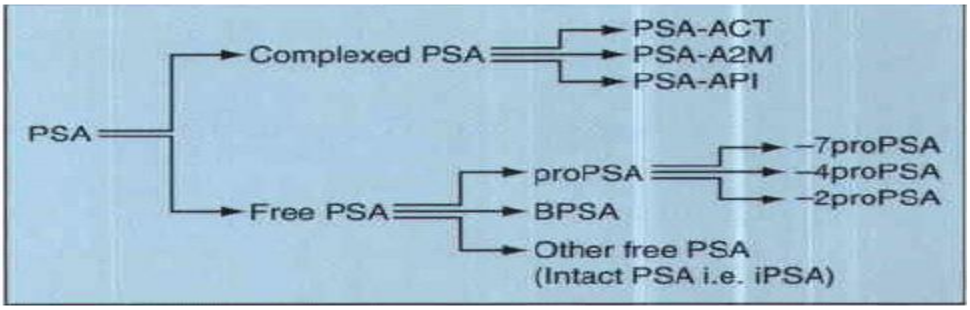
C: الـ PSA المرتبط بـA2M

وقد يتحول الـPSA الحر إلى شكل غير فعال داخل الخلايا الظهارية الموثية قبل أن يتحرر إلى المصل، هذا الشكل الحر غير الفعال لا يرتبط بمضادات حل البروتين داخل المصل و يبقى قابلاً للكشف بالتحاليل المخبرية الحالية [١٧١].

الأشكال الجزيئية للـPSA:

وتتضمن الأشكال الجزيئية للـPSA الحر (نسبته ١٠- ٣٥%) عدة أشكال منها الشكل البدائي (pro PSA) [١٢٨]، الشكل الحميد (benign) B PSA [١٨٨، ١٢٥] و تتضمن الأشكال الأخرى الشكل السليم (intact PSA) و الشكل غير الفعال (inactivated PSA) [٣٦].

أما الأشكال الجزيئية للـPSA المرتبط (نسبته ٦٥-٩٠ %) فهي تضم الـPSA الحر الذي يرتبط بالبروتينات مثل (ACT) [١٧٥] أو الـ (A2M)، أو مثبطات حل البروتين (α1-inhibitor protease) و يرمز (API) [٣٧، ١٧٤].



الجدول رقم (١*)الأشكال الجزيئية للـ PSA [٣٥,٣٦]

الإفراز البدائي للـPSA يجعل تركيزه عشرة أضعاف تركيزه في المصل، حيث يتراوح تركيزه بين٠.٥ إلى ٥ نانوغرام\مل.

يتم طرح الـPSA المرتبط عن طريق الكبد لكبر حجمه الجزيئي على الرشح الكلوي حيث يبلغ نصف عمره بين ٢ إلى ٣ أيام، لذلك يحتاج عدة أسابيع ليصبح غير مكتشف بعد استئصال الموثة، بينما يطرح غير المرتبط خلال ٢ إلى ٣ ساعات وذلك عن طريق الكلية أو الارتباط بمضادات حل البروتين [٣١، ١٠٤، ١٥٣].

ليس من الضروري أن تنتج خلايا سرطان الموثة الـPSA أكثر من خلايا الموثة الطبيعية ويعود ارتفاع الـPSA إلى تقدم السرطان و زوال البناء النسيجي الموثي وقد أظهر التقييم النسيجي لعينات من سرطان الموثة أن الـRNA الرسول أقل من تلك التي في النسيج الموثي الطبيعي بمرة و نصف [١٧٣].

العوامل التي تؤثر في تركيز الـPSA:

يصبح الـ PSA قابلاً للكشف عند البلوغ [١٨٧]، و يتأثر تركيزه بعدة عوامل مثل الاندروجينات [٨٧، ٨٩، ١٩٠، ١٩١]، العمر [٨١، ١٣٢، ١٤٥]، العرق[٧٨]، و حجم الموثة (يزداد الـPSA ٤% لكل ميلي ليتر من حجم الموثة) [١٤٥].

٣٠% و ٥% من اختلاف قيمة الـ PSA تعود لحجم الموثة و العمر بالترتيب.

الـPSA يكون أعلى عند السود منه عند البيض حتى في غياب سرطان الموثة[٧٨، ١٣٢، ١٤٥].

و يتأثر الـ PSA كذلك بوجود أمراض الموثة الأخرى مثل فرط تنسج الموثة السليم والتهاب الموثة الحاد أو المزمن[٦٢,١٣٦]، كما يتأثر بمنابلات الموثة مثل التمسيد و الخزعة [١٤٧]، كذلك الاحتباس البولي يرفع الـ PSA بدرجات مختلفة [١٧٣].

ارتفاعات الـPSA قد يكون لها علاقة بالتغيرات النسيجية التي تحدث لدى مرضى التهاب الموثة اللاعرضي، أو حالات رض الموثة كما في الخزعة، حيث تؤدي إلى تحرر الـPSA إلى الدوران الدموي و قد يحتاج إلى ٤ أسابيع ليعود إلى مستواه الأساسي [١٤٣].

المس الشرجي نادراً ما يؤدي إلى إيجابية كاذبة [١٨٣].

أظهرت الدراسات أن قذف السائل المنوي لا يؤدي إلى تغيير[٩٩]، أو يؤدي إلى انخفاض في الـ PSA في الرجال بعمر ٣٠ إلى ٤٠ سنة [١٦٨]، لكنه في الفئات العمرية التي يجرى فيها الـ PSA فإنه يؤدي إلى ارتفاع الـ PSA[١٨١] و إيجابية كاذبة و يتوقع عودته لمستواه الأساسي خلال ٤٨ ساعة عند معظمهم [٩١، ١٨١].

وجود فعالية جنسية يستدعي إعادة الـ PSA بعد ٤٨ ساعة من الامتناع عن الفعالية الجنسية من أجل تفسير أفضل للـ PSA الذي يرتفع قليلاً [١٨١].

ارتفاع الـ PSA يمكن أن يشير إلى مرض في الموثة لكن ليس كل المرضى الذين لديهم مرض في الموثة لديهم ارتفاع في الـ PSA [٧٤، ١٠٦، ١٥٨].

المعالجات المباشرة للموثة (الضخامة السليمة أو السرطان)، Finastrid (5mg)، و باقي مثبطات (5-α Reductase) يمكن أن تخفض الـ PSA بإنقاص حجم بطانة الموثة المنتجة للـ PSA بنسبة تصل إلى ٥٠% وإذا لم ينخفض الـ PSA بهذه النسبة أو استمر بالازدياد فإنه يستدعي الشك بسرطان الموثة و البدء بالتحاليل اللازمة [٨٣، ١٤٨].

الاجراء	ارتفاع تركيز الـPSA	التوصيات
المس الشرجي	لا	لا شيئ
تنظير المثانة	لا	لا شيئ
التمارين	لا	لا شيئ
تمسيد الموثة	نعم	انتظار لمدة ٣ أيام
قذف السائل المنوي	نعم	انتظار لمدة ٣ أيام
خزعة الموثة	نعم	انتظار لمدة٦ أسابيع
استئصال الموثة عبر الاحليل	نعم ثم ينخفض	انتظار لمدة٦ أسابيع
إلتهاب الموثة	نعم	اجراء خزعة موثة إن بقي مرتفعاًبعد ٦ أسابيع صادات

الجدول رقم (٢*) أسباب ارتفاع تركيز الـPSA المؤقت والمدة اللازمة للعودة إلى الطبيعي [٥٨، ٦١، ٦٢]

التطبيقات السريرية للـPSA:

حددت الدراسات الأولى المجال الطبيعي للـPSA بـ ٠-٤ نانوغرام\مل [١٦٦]، وقد تم تحديده اعتماداً على دراسة عشوائية للرجال الأصحاء بعمر ٤٠ سنة أو أصغر فكان الـPSA لدى٩٧ % منهم أقل أو يساوي الـ٤ نانوغرام\مل [٣٩].

ما تزال القيمة الحدية للـPSA التي تستدعي البدء بالإجراءات التشخيصية لاستبعاد سرطان الموثة مختلف عليها [٣٩، ٤٦].

فالقيمة الحدية للـPSA التي تحقق التوازن الفعلي بين هدفين هما:إنقاص إمراضية سرطان الموثة و وفياته وإنقاص الفحوص غير الضرورية (قياسات الـPSA و خزع الموثة) غير معروفة [٣٩,٤٦].

نصف الأورام التي يكون فيها الـPSA بالمستوى ٠-٤ نانوغرام\مل تكون عدوانية (aggressive) أي نقاط غليسون ٧ أو أكثر و يكون عادة محصور بالموثة [١٧٢].

يعتقد الباحثون أن جعل القيمة الحدية للـPSA أقل من ٤ تحسن فرص الشفاء و التخلص من المرض، لأنها تحسن الكشف المبكر عن السرطان على الأقل لدى الرجال الأصغر عمراً [٥٠,٥٢].

أوجدت الجهود الأولية لتحسين دقة الـPSA - في المجال ٤-١٠ نانوغرام\مل و يسمى (gray zone)- كثافة الـPSA، سرعة الـPSA، القيمة المرجعية للـPSA حسب العمر، و الأشكال الجزيئية للـ PSA، وعلى الرغم من تحسين مشتقات الـ PSA للنوعية فإن الكثير من الباحثين لديهم تحفظ عليها ومع ذلك فقد أصبحت أداة إضافية لتشخيص سرطان الموثة [١٧٧].

مشتقات الـ PSA(المستضد النوعي للموثة)		
مشتق الـ PSA	تعريفه	الملاحظات
كثافة الـPSA	عيار الـPSA مقسوما على حجم الموثة. إذا كانت≥٠.١٥ تترافق مع سرطان الموثة.	اختلاف حجم الموثة ،شكلها،نسبة اللحمة إلى النسيج الظهاري، اختلاف قياسات الايكو
سرعة الـPSA	معدل تغير الـPSA بالسنة. إذا كان > ٠.٧٥ نانوغرام\مل تترافق مع سرطان الموثة	اختلاف التحاليل، فقدان النتائج السابقة، الحاجة لفترة طويلة لوضع القرار السريري
القيمة المرجعية للـPSA حسب العمر	القيمة الطبيعية للـPSA بحسب العمر	عدم تشخيص السرطان عند كبار السن، و المبالغة في التشخيص عند صغار السن

جدول رقم(٣*) مشتقات الـ PSA

كثافة الـPSA:

كثافة الـPSA هي نسبة قيمة الـPSA إلى حجم الموثة المقاس بتخطيط الصدى عن طريق المستقيم وقد أدخلها بنسون Benson و زملاؤه عام ١٩٩٢ [٢٦، ٧١].

عند الرجال الذين لديهم الـPSA في المجال ٤-١٠ نانوغرام\مل مع مس شرجي طبيعي فإن كثافة الـPSA أكبر من ٠.١٥ مميزة لوجود السرطان [٧١، ١٦٠].

فائدة كثافة الـPSA في اكتشاف سرطان الموثة لم تثبت بعد في كل الدراسات [٣٥].

وجد براوير (Brawer) و رفاقه عام ١٩٩٤ أن كثافة الـPSA لم تحسن قدرة الـ PSA لوحده على توقع سرطان الموثة عند الرجال الذين لديهم الـ PSA في المجال ٤-١٠ نانوغرام\مل [١٦٤].

وكذلك وجد كاتالونا (Catalona) و زملاؤه عام ١٩٩٤ أن نسبة فشل كثافة الـ PSA في اكتشاف سرطان الموثة تصل حتى ٥٠% عند يكون الـ PSA في المجال ٤-١٠نانوغرام\مل[٤٧].

حدد كونر (Cooner) عام ١٩٩٤ الأشياء المناقضة لاستخدام كثافة الـPSA باختلاف حجم الخلايا البطانية (مصدر الـ PSA) في الموثات ذات الحجم الواحد دون وجود طريقة غير غازية لتحديدها وكذلك حجم الخلايا البطانية المشاركة في إنتاج الـPSA بالإضافة لاختلاف شكل الموثة [٥٩] مما جعل من الصعب إيجاد معادلة لحساب حجم الموثة و رغم عيوبها فإن كثافة الـPSA تستخدم في دراسة المرضى [١٨٥].

عند الرجال الذين ليس لديهم سرطان الموثة فإن المنطقة الانتقالية هي الأكثر مشاركة في إنتاج الـPSA [١٠٥]، و بما أن الضخامة السليمة في الموثة تكون على حساب هذه المنطقة فإن نسبة الـPSA إلى المنطقة الانتقالية تساعد في تمييز الضخامة السليمة عن سرطان الموثة [٩٦]، و رغم زيادتها للحساسية فإنها لم تنتشر بسبب الاختلاف في حساب حجم هذه المنطقة المقاس بتخطيط الصدى [٩٦].

سرعة الـPSA:

وهي معدل تغير الـPSA مع الزمن إذ يكون معدل ارتفاع الـPSA المصلي لدى الرجال المصابين بسرطان الموثة أسرع من الرجال غير المصابين [٤٢، ٩٥].

تكون سرعة الـPSA عند الأشخاص الطبيعيين بمعدل ٠.٠٤ نانوغرام\مل\سنة [٤٠] بينما تتراوح عند الأشخاص المصابين بفرط التنسج الموثي الحميد (BPH)

بين٠.٠٧-٠.٢٧ نانوغرام\مل\سنة و ذلك عند الرجال بعمر ٦٠-٨٥ سنة، أما المرضى المصابين بسرطان الموثة فتكون سرعة الـPSA أكبر من ٠.٧٥ نانوغرام\مل\سنة [٤١].

و يعتبر ارتفاع سرعة الـPSA هاماً عندما تجرى معايرات الـPSA بنفس المخبر خلال فترة ١٨ شهر على الأقل، و تصل حساسية سرعة الـPSA إلى ٧٩% ونوعيته إلى ٩٠% [٤٢، ١٧٠].

القيمة المرجعية للـPSA حسب العمر و العرق:

إن استراتيجية وضع قيم PSA منخفضة عند المرضى الشباب ومرتفعة عند المرضى الأكبر سناً اقترحت لزيادة الحساسية عند المرضى الشباب و النوعية عند المرضى الأكبر سناً و تم تطوير معايير مشابهة للعرق[٦٠، ٨١، ١٣٢، ١٤٥].

و القيم المرجعية للـPSA حسب العمر و العرق هي في الجدول التالي:

العمر بالسنة	قيم الـ PSA الطبيعية(نانوغرام\مل)
٤٠-٤٩ سنة	٠-٢.٥
٥٠-٥٩ سنة	٠-٣.٥
٦٠-٦٩ سنة	٠-٤.٥
٧٠-٧٩ سنة	٠-٦.٥

جدول رقم(٤*) القيم المرجعية للـPSA حسب العمر و العرق[٤٥، ٤٦]

الـPSA الحر والنسبة المئوية له:

١) لدى المرضى المصابين بسرطان الموثة جزءٌ أكبر من الـ PSA المرتبط بالـACT[١٤٩] وتكون نسبة الـ PSA الحر إلى الـ PSA الكلي منخفضة لدى مرضى السرطان لأن الـ PSA المرتبط في سرطان الموثة ينجو من الحل البروتيني فيبقى الـ PSA المرتبط أعلى من الحر وتنخفض النسبة المئوية للـPSA الحر إلى الكلي [٤٠، ٤٥، ٤٦].

٢) حالياً حازت النسبة المئوية للـPSA الحر إلى الكلي على قبول منظمة الغذاء و الدواء الأمريكية (FDA) للاستخدام كوسيلة مساعدة في اكتشاف سرطان الموثة عندما يكون ارتفاع الـPSA صغير (٤-١٠ نانوغرام\مل) مع مس شرجي غير مشكك بسرطان الموثة، و ذلك لاتخاذ قرار إجراء الخزعة أو قرار إعادتها في حال كانت سلبية [٤٣، ٧٣].

٣) نستطيع باستخدام النسبة المئوية للـPSA الحر إلى الكلي أن ننقص عدد خزع الموثة غير الضرورية بنسبة ٢٠-٦٥ % و ذلك بحسب القيمة الحدية المختارة للنسبة المئوية للـPSA الحر والتي تتراوح من ١٤-٢٨ % مع المحافظة على حساسية تتراوح من ٧٠-٩٥ % و ذلك لأجل قيم PSA من ٤-١٠ نانوغرام\مل [٥٠، ١٨٦].

٤) النسبة المئوية للـPSA الحر إلى الكلي تفيد في تقديم معلومات عن الإنذار، كون سرطان الموثة عدواني أو غير عدواني، وهل ستحصل انتقالات خلال العشر سنوات الأولى من التشخيص أو لن تحصل، في حين فشل الـPSA في تحقيق ذلك [٤٦، ٥٧].

٥) لابد من وضع عدة أمور في الحسبان عند استخدام النسبة المئوية للـPSA الحر إلى الكلي، مثل:
أ- كيفية أخذ العينة.   ب- اختلاف طريقة المعايرة [١٣٥].
ج- منابلات الموثة.   د- القيمة الحدية cut-off [١٣٣].

ي- النسبة المئوية للـPSA الحر تعتمد على حجم الموثة و هذا يسبب التداخل في قيم النسبة المئوية للـPSA الحر عند مرضى ضخامة الموثة بوجود السرطان مع أولئك الذين ليس لديهم سرطان [١٢٧، ١٥٢].

٦) عند المرضى المعالجين بـ Finasetride فإن الـPSA الكلي و الـPSA الحر تنخفض بنفس النسبة لذا تبقى النسبة المئوية للـPSA الحر إلى الكلي بدون تغيير [٩٨، ١٤٨].
٧) بتطبيق النسبة المئوية للـPSA الحر إلى الكلي تم اكتشاف ٩٥% من سرطان الموثة عند البيض و السود و هذا يدل على عدم تأثر النسبة المئوية للـPSA الحر إلى الكلي بالعرق [٤٦، ١٠٣].

احتمال إصابة الشخص بسرطان الموثة بحسب النسبة المئوية للـPSA الحر إلى الكلي مبينة في الجدول التالي:

PSA	نسبة سرطان الموثة DRE سلبي
0 – 2 ng/mL	1%
2 – 4 ng/mL	15%
4 – 10 ng/mL	25%
> 10 ng/mL	> 50%

نسبة الـ PSA الحر	نسبة سرطان الموثة DRE سلبي
0 – 10%	56%
10 – 15%	28%
15 – 20%	20%
20 – 25%	16%
> 25%	8%

جدول رقم(٥*) احتمال إصابة الشخص بسرطان الموثة بحسب fPSA%[٤٦، ١٠٣].

٢) الكاليكرين الإنساني الثاني: Human Kallikrein2 (hk2):

يشترك hk2 والـPSA في ٨٠ % من الحموض الأمينية ويظهران نفس الدرجة من النوعية للنسيج الموثي و كلاهما ينظمان بالاندروجينات [٦٤، ١٠١، ١٥١، ١٥٧].

الدراسات المناعية النسيجية أظهرت اختلاف نموذج التعبير للـPSA و hk2 [٤٣، ٨٤، ٨٥].

في الظهارية الموثية السليمة الـ PSA يعبر عنه بشكل كثيف (intensely Expressed) مع تعبير مناعي طفيف (minimal imunreactivuty) للـ hk2 [٤٣]، أما في سرطان

الموثة يعبرالـ hk2 بشكل كثيف، أكثر من ذلك المرضى الذين لديهم سرطان موثة منخفض الدرجة يكون لديهم تركيز hk2 أقل من الذين لديهم سرطان موثة عدواني (aggesive) [٦٣، ٦٤، ١٨٤].

النسبة المئوية للـ hk2 إلى الـ PSA الحر تميز لنا النسيج الموثي السليم عن النسيج الموثي السرطاني [١٣٩] وذلك لأجل قيم PSA من ٤-١٠ نانوغرام\مل، في حين لم تنجح النسبة المئوية للـ hk2 إلى الـPSA الكلي في ذلك [٢٧، ٢٨، ١٠٣، ١٤٠].

الواسمات الكاليكرينية الأخرى:

:KLK4

هذا الببتيد ليس للإفراز و إنما يتوضع في النويات، ويعبر KLK4 mRNA بمستوى عالٍ في معظم أنسجة السرطان الموثي مقارنة مع نسيج الموثة الطبيعي[١٤٢، ١٨٩].

:KLK١١

يفيد تطبيق النسبة المئوية للـ١١ hk إلى الـPSA الكلي في إنقاص عدد خزع الموثة .

وجد Nakamura و زملاؤه عام ٢٠٠٣ أن الحساسية هي ٩٠ % أما النوعية ٥١.٥ % [٦٨، ١٣٨].

:KLK١٤

يوجد في الخلايا الموثية الظهارية المفرزة، و يكون مرتفعاً بشكل مميز في النسيج السرطاني مقارنة مع نسيج الموثة الطبيعي، و قد يلعب دورا في تحديد العدوانية [٩٤، ١٩٤، ١٩٦].

:KLK١٥

كسابقيه يكون مرتفعاً بشكل مميز في النسيج السرطاني مقارنة مع نسيج الموثة الطبيعي، و قد يلعب دوراً في تحديد العدوانية [١٧٨، ١٩٥].

المستضد النوعي الغشائي للموثة (PSMA):

وهو أنزيم حلمهة للفولات (folate hydrolase) و يوجد مطموراً في غشاء الخلية (لخلايا الظهارية الموثية)، PSMA موجود أيضاً في الجهاز العصبي [٧٥] و الأمعاء لكنه متواجد بشكل كبير في الموثة، ويكون مرتفعاً بشكل مميز في النسيج السرطاني مقارنة مع نسيج الموثة الطبيعي أكثر من ذلك يبلغ PSMA أعلى مستويات في النسيج الموثي السرطاني في حالة الحرمان الهرموني [٥٣].

خلال تقدم السرطان الموثي يختلف تعبير PSMA، واحد من الثلاثة أزواج المختلفة

للـPSMA يعرف بـ 'PSM و يختلف تعبيره في نسيج الموثة الطبيعـي، عنـه فـي BPH، عنه في النسيج السرطاني الموثي [٧٢].

وجد Su و زمـلاؤه عام ١٩٩٥ أن نسبـة 'PSMA/ PSM تزداد من ٣-٦ أضعـاف في النسيج السرطـاني الـموثي، مقـابل (٠.٧٦-١.٦) في الـ BPH و (٠.٠٧٥-٠.٤٥) في نسيج الموثة الطبيعي [٢٠٢].

المشعرات الجزيئية Molecular predictors

١ - ألفا ميتيل أسيل كوأنزيم رازيماز: α-Methylacyl coenzyme A Racmase

تـوجـد مـورثـة (AMACR) علـى الصبغـي الخامس، وهـي تزداد في النسيج السرطاني الموثي[١٢٢، ١٦١]، (AMACR) وظيفته كأنزيم هي أكسـدة بيتا في الحموض الدسمة المتفرعة والتي توجد في لحم البقر و مشتقات الألبان.

وجـد Luo و زملاؤه عـام ٢٠٠٢ أن ٨٨% مـن سرطان الموثة و كلاً مـن النقائل غير المعـالجـة

و سرطان الموثة المعند على المعالجة إيجابية بشدة للـAMACR [١٢٢].

أما Rubin و زملاؤه وجدوا عام ٢٠٠٢ بالتلـوين النسيجي المناعـي أن حساسية الـAMACR ٩٧ % و نوعيته ١٠٠% في اكتشاف سرطان الموثة [١٦١].

قاس Rogers و زملاؤه عام ٢٠٠٤ مستويات AMACR في البول عند ٢٦ رجل بعد خزعة موثة عبر الشرج فوجدوا ارتفاعا في مستوى AMACR في ٦٩ % (١٨ منهم) و كانت الحساسية ١٠٠% (١٢من ١٢خزعة إيجابية) أما النوعية ٥٨ % [١٥٩].

بمشاركة الـAMACR مع الواسمات الأخرى مثل p63 التي تحدد غياب الخلايا القاعدية في سـرطان الموثة، AMACR يـمكن أن يطور له بروب جزيئي لاكتشاف سرطان الموثة [١٦١].

2-المورثة ١ فائقة التعبير للموثة و الثدي:

Prostate Breast Over expressed Gene1 (PBO1) Or UROC28

An و زملاؤه عام ٢٠٠٠ أنتجوا و وصفوا UROC28 و وجـدوا تعبـيره زائـداً فـي سـرطـان الـمـوثة و الـمثـانـة و الـثـدي (مورثتها موجودة على 6q23-24) و أظـهـروا بالتلوين النسيجي المناعي اختلاف التعبير بين النسيج السرطاني و الموثي الطبيعي [٢٣]، ثم قاسوا البروتينUC28 في المصل وميزوا بين عينات النسيج الطبيعي وBPH والسرطان، ولا تزال المورثة قيد الدراسة.

٣- Hepsin [١٠٨]:

و هو متمم للـDNA(complementary DNA :c DNA) [١٧٩]، أظهرت الدراسات تعبيراً زائداً للـHepsin في سرطان الموثة مقارنة مع نسيج الموثة الطبيعي وكذلك مع نسيج الـBPH [١٢١، ١٤٤، ١٧٩].

وجد Stephan و زملاؤه عام ٢٠٠٤ تعبير زائد للـ Hepsin بالتلوين النسيجي المناعي في ٩٠% من حالات السرطان، وفي ٥٣% من الحالات كان يصل حتى عشرة أضعاف[١٤٤، ١٧٩].

4-(PCA3) أو DD3:

حدد Bussemaakers و زملاؤه (عام ١٩٩٩) DD3 المورثة النوعية للموثة على الصبغي 9q2l-22 [٣٨، ٦٥].

البروتين المعبر عن (PCA3) وجد في ٩٥% من عينات سرطان الموثة ونقائله [٨٨].

de Kok و زملاؤه(عام ٢٠٠٢) طوروا(PCR) يقابل الزمن الحقيقي للنسخ (QRT-PCR) لمعايرة DD3 وأظهروا وجود ٦٦ ضعفاً للـDD3 في النسيج السرطاني مقارنة مع نسيج الموثة الطبيعي، أكثر من ذلك وجدوا DD3 في النسيج الطبيعي الذي يحوي ١٠% من نسيج السرطان [٦٥].

طور Hessels وزملاؤه (عام ٢٠٠٣) فحص لكشف DD3 في البول بعد تمسيد أو خزعة الموثة، وباستخدام (QRT-PCR) لمعايرة DD3 في البول وجدوا الحساسية ٦٧% و النوعية ٨٣% عند المرضى الذين لديهم الـPSA >٣ نانوغرام\مل، مع قيمة تنبؤية سلبية ٩٠ % [٨٠، ٩٢]، و لا تزال DD3 قيد الدراسة.

5-(50.8KD) NMP48:

اكتشف Hlavaty و زملاؤه (عام ٢٠٠٣) بروتين (50.8KD) وهو بروتين رابط للفيتامين د

و قد وجد في (٥٠ من٥٢) ٩٦% من حالات السرطان، (٥ من٢٠) ٢٥% من الحالات السليمة (٣ من ١٠) من حالات BPH، (٢ من ٥٠) من حالات الشاهد الطبيعي [٩٣]، و لا تزال NMP48 قيد الدراسة.

خزعة الموثة:

تعتبر خزعة الموثة الإجراء المثالي لتشخيص سرطان الموثة، و تجرى بشكل نموذجي خزعة سداسية عبر المستقيم إما بتوجيه الإصبع أو بتوجيه الـ TRUS، كما يمكن أن تجرى عبر العجان.

في دراسة لـ Vis عام ٢٠٠٠ وجد فيها أن خزعة الموثة بتوجيه الـ TRUS تكشف ٧٢.٥% من سرطان الموثة مقابل ٨٢.٥ % للخزعة عبر العجان الموجهة بتخطيط الصدى وعلل ذلك بالقدرة على الحصول على العينات بشكل أفضل من المنطقة المحيطية ،كما تكتشف السرطان الموجود في المنطقة الانتقالية غير المكتشف بخزعة الموثة الموجهة بالـ TRUS.

الخزعة عبر الإحليل كانت تستطب لأخذ خزعة من المنطقة الانتقالية عند سلبية الخزعة الموثة الموجهة بالـ TRUS، لكن مع تحسن التخدير الموضعي و تقنيات الـ TRUS لم يعد هنالك حاجة للخزعة عبر الإحليل.

أظهرت الخبرة في السنوات الأخيرة أن الخزعة السداسية من أجل السرطانات التي حجمها أقل من ٠.٥ cm، حيث يصل معدل السلبية الكاذبة عند إجراء الخزعة السداسية النظامية ١٢-٣٠%.

إن النموذج ثماني العينات الذي نصح به Presti عام ٢٠٠٠ هو أكثر فائدة في إنقاص احتمال إعادة الخزعة.

وهناك نموذج نصح به Karakiewicz بأخذ خزعة لكل ٥ سم من حجم الموثة.

استطبابات الخزعة الرئيسة:

١- تشخيص أعراض يعتقد أن منشأها سرطان الموثة (مثل النقائل العظمية، انضغاط العمود الفقري).

٢- عند مسح الرجال بعمر أكبر من ٥٠ سنة (أكبر من ٤٥ سنة في حال الأمريكيين السود أو وجود قصة عائلية) مع عمر متوقع > ١٠ سنوات في حال:

١)شك بالمس الإصبعي الشرجي بغض النظر عن قيمة الـPSA.
٢)الذين لديهم فعلياً ارتفاع الـ PSA >٤ نانوغرام \ مل.
٣)سرعة تغير الـPSA>٠.٧٥ نانوغرام \ مل\ سنة [٨٧].

٣- قبل استئصال المثانة الجذري أو التحويل البولي.

يعتقد الباحثون أن جعل القيمة الحدية للـPSA أقل من ٤ (الـ PSA >٢.٥ نانوغرام\مل)

تحسن الكشف المبكر عن السرطان على الأقل لدى الرجال الأصغر عمراً [٤٨].

استطبابات إعادة الخزعة:

تتراوح الفترة الزمنية بين الخزعة الأولية و المعادة من ٦ أسابيع إلى سنة، وتتم إعادة الخزعة[٢٢]:

١.إذا كانت الخزعة الأولية سلبية رغم الشك العالي بـDRE.

٢. التشخيص فيها تنشأ داخل البطانة الموثية عالي الدرجة (PIN HG) حيث تبلغ نسبة السرطان بالخزعة المعادة في هذه الحالة ٣٠%، أو تكاثر عنبات صغيرة لا نموذجي (ASAP).

٣. لتشخيص فشل العلاج الشعاعي لسرطان الموثة قبل الانتقال إلى خط علاجي ثانٍ.

مضادات استطباب الخزعة:

١ - اضطراب تخثري مهم.
٢ - ألم شرجي مستقيمي (يمكن تجاوزه بالتخدير العام).
٣ - تثبيط مناعي شديد.
٤ - التهاب الموثة (يتم معالجته ثم تجرى الخزعة).

تقنية الخزعة:

إن الخزعة المجراة عبر الشرج بتوجيه الـ TRUS هي الإجراء المثالي و تجرى عادة بالتخدير

الموضعي و في حالات معينة قد نلجأ للتخدير الوريدي العام باستخدام إبرة ذات قطرgauge ١٨ و هذه الإبرة الرفيعة تنتقص معدل الاختلاطات و تؤمن الحصول على عينات بطول ١٧-١٩ ملم.

يعتمد معدل الكشف عن سرطان الموثة على عوامل متنوعة منها:

-عدد العينات المأخوذة.

-اختلاف توزع أمكنة أخذ العينات النسيجية.

-حجم الغدة.

خزعة المنطقة الانتقالية و الحويصيلين المنويين:

خزعة المنطقة الانتقالية تستطب في الخزعة المعادة.

و تستطب خزعة الحويصيلين المنويين في المرضى الذين لديهم PSA>١٥ نانوغرام\مل

و يصل احتمال وجود غزو عند هؤلاء المرضى ٢٠-٢٨% [١٨٢].

لا يملك حجم الورم الذي تتضمنه الخزع قدرة تنبؤية كافية عن حجم الكلي للورم، ولكن يمكن للعدد الكبير للخزع الإيجابية التنبؤ عن حجم ورم كبير في الغدة.

اختلاطات الخزعة:

١ - الإنتان: إنتان بولي، التهاب الموثة، التهاب البربخ، تجرثم الدم.

٢ -النزف: الأشيع حتى مع تحاليل دموية طبيعية (مستقيمي أو قذف مدمى قد يستمر ٤-٦ أسابيع).

٣ -اختـلاطـات أخرى: المنعكس المبهمي (بسبب القلق أو عدم الارتياح المستقيمي)، الاحتباس البولي.

الباب الثاني

الدراسة العمليـة

الفصل الأول: هدف الدراسة Aim of the study

- ✓ دراسة استخدام النسبة المئوية للمستضد الموثي النوعي الحر إلى الكلي من أجل إنقاص عدد خزع الموثة بين الرجال بعمر خمسين سنة أو أكثر(حتى عمر ٧٥ سنة) و ذلك عندما تكون قيم المستضد الموثي النوعي (PSA) من ٤ إلى ١٠ نانوغرام \ مل.

- ✓ تحديد القيمة الحدية الأفضل للنسبة المئوية للمستضد الموثي النوعي الحر إلى الكلي (F/T PSA Ratio) للاستخدام عند مرضانا.

- ✓ اكتشاف سرطان الموثة في مرحلته الباكرة والشافية وإنقاص معدل الوفاة المتعلق به.

- ✓ تجنب المزيد من الاختلاطات الناتجة عن الإجراءات التشخيصية غير الضرورية.

- ✓ تطبيق وسائل الكشف المتعددة ذات الحساسية والنوعية العالية و التأكد من أفضليتها لتحقيق ما نسمو إليه.

الفصل الثاني: المرضى و طريقة البحث Patient &methods

أجريت الدراسة خلال الفترة من شهر حزيران ٢٠٠٦ إلى حزيران ٢٠١٠ في مشفى حلب الجامعي و مشفى الكندي الجامعي و تضمنت الدراسة مرضى التناذر الموثي بأعمار من عمر ٥٠ سنة إلى عمر ٧٥ سنة و الذين يعانون من أعراض بولية سفلية مثل:

التواتر (FREQUENCY)

التبول الليلي (NOCTURIA)

عسرة تبول (DYSURIA)

تقاطر البول (DRIPPLING)

عوامل الإدخال في الدراسة:

١. أن لا يقل عمر المريض عن ٥٠ سنة و لا يزيد عن عمر ٧٥ سنة.
٢. أن تكون قيمة الـPSA من ٤-١٠ نانوغرام\مل.
٣. أن لا يكون المريض قد أخذ علاج دوائي سابق يؤثر على قيمة الـPSA.
٤. أن لا يكون المريض قد خضع لأي تداخل تشخيصي أو علاجي يؤثر على قيمة الـPSA (DRE ،خزعة موثة، علاج جراحي أو شعاعي أو هرموني أو كيماوي للموثة).

عوامل استبعاد المرضى من الدراسة:

١. عدم اكتمال عوامل الإدخال في الدراسة.
٢. عدم موافقة المريض على الدخول في الدراسة.
٣. وجود مضاد استطباب مطلق لإجراء الخزعة.
٤. المريض غير المتعاون لإجراء الخزعة.
٥. وجود مرض جهازي يؤثر على قيمة الـPSA مثل تشمع الكبد قصور الأقناد إلخ.

خضع كل المرضى الداخلين في الدراسة للإجراءات التالية:

١.**القصة السريرية** المفصلة مع بيان الأعراض البولية.
٢.**الفحص السريري** الكامل مع إجراء DRE لكل المرضى و ذلك لتحري وجود:
-ضخامة الموثة. -عدم تناظر الموثة.

-عقيدات صلبة في الموثة. -قساوة شاملة للموثة.

-موجودات أخرى.

٣.تحاليل روتينية للتأكد من إمكانية إجراء الخزعة (PT ,PTT إلخ).

٤.عيار المستضد النوعي للـموثة (PSA)، المستضد النوعي الحر للـموثة (free PSA)

٥. **تخطيط الصدى عبر المستقيم TRUS:** في قسم الأشعة في مشفى حلب الجامعي و مشفى الكندي الجامعي و تضمن الفحص:

-حجم الموثة. -انتباج موضع.

-عدم تناظر الموثة. -غزو الشحم الموثة.

-مناطق مشتبهة متغيرة الصدوية (ناقصة الصدوية، زائدة الصدوية، سوية الصدوية).

٦.**حساب كثافة الـPSA.**

٧.**خزعة الموثة:** و ذلك وجود استطباب كما بينا سابقا ويتم إجراءها في قسم الأشعة.

و ندرس:

- عدد الإبر core المأخوذة.

- عدد الإبر الايجابية.

- نسبة السرطان في كل إبرة (الخزعة الواحدة).

الإجراءات التالية كانت لبعض المرضى كل حسب وجود استطباب له:

a. **التصوير الشعاعي البسيط للجهاز البولي.**

b. **تخطيط الصدى عبر البطن للجهاز البولي.**
c. **الواسمات الورمية الأخرى عند الحاجة لها.**
d. **تفرس الهيكل العظمي:** وفق استطباباته (PSA›20) أو درجة غليسون≤٨.
e. **إعادة الخزعة** وفق استطباباتها:

أ - إذا كانت الخزعة الأولية سلبية رغم الشك العالي بـDRE.
ب - إذا كانت نتيجة الخزعة الأولية تنشأ داخل البطانة الموثية عالي الدرجة (PIN HG) { نسبة السرطان بالخزعة المعادة في هذه الحالة ٣٠ %} أو تكاثر عنبات صغيرة لا نموذجي (ASAP).

الخزعة المعادة تجرى كما يلي:

الخزعة السداسية، خزع من الفصين الجانبيين، خزع من المنطقة الانتقالية، خزع من الحويصيلين المنويين مع توجيه بـ TRUS.

f. **الاستقصاءات الأخرى** عند اللزوم CT، MRI.

و تم تنظيم المعلومات السابقة في استمارة بحث و هي كالتالي:

استمارة البحث :

- البطاقة الشخصية :

الاسم : العمر: السكن:

الحالة العائلية: المهنة :

- السوابق :

الجراحية : العائلية:

الدوائية : المرضية :

- الأعراض البولية السفلية :

الإفراغ غير الكامل التواتر التقطع

الإلحاح التيار الضعيف بذل الجهد

التبول الليلي

- المس الإصبعي للموثة عبر الشرج D R E :

ضخامة الغدة: عقيدات صلبة:

قساوة شاملة: عدم تناظر الغدة

- تخطيط الصدى عبر المستقيم T R U S :

حجم الموثة : عدم تناظر الغدة:

غزو الشحم حول الغدة : انتباج موّضع :

مناطق مشتبهة : ناقصة الصدوية

سوية الصدوية

زائدة الصدوية

- عيار P S A المصل :

الحر : الكلي:

–النسبة بينهما:

- التصوير الشعاعي البسيط للجهاز البولي :

- خزعة الموثة التقليدية السداسية :

اسم وتوقيع الطبيب

الفصل الثالث: الدراسة الإحصائية

تم اعتماد المقاييس الإحصائية التالية:

- المعدل Average

-المدى Range

-الانحراف المعياري (ST)Standard deviation

T test- لمعرفة قيمة P و اعتمدت القيمة P≤٠.٠٥ ليكون الفارق ذا معنى (مهم إحصائياً و ليس صدفة) significant

- تم حساب النسبة المئوية للمستضد الموثي النوعي الحر (free PSA%) بحساب النسبة بين قيمة المستضد الموثي النوعي الحر (free PSA) إلى للمستضد الموثي النوعي الكلي (total PSA) مضروبة بمئة.

الحساسية مؤشر للإيجابية الحقيقية = عدد المرضى الذين لديهم الاختبار إيجابي والخزعة إيجابية
عددالحالات المصابة الكلية(اعتمادا على الخزعة)

النوعية مؤشر للسلبية الحقيقية = سلبية الاختبار الحقيقية(الحالات السلبية بالخزعة والاختبار)

عددالحالات السليمة الكلية(اعتمادا على الخزعة)

القيمة الكشفية الإيجابية: هي إيجابية الاختبار الحقيقية مقسومة على مجموع إيجابية الاختبار الحقيقية و إيجابييته الزائفة.

القيمة الكشفية السلبية: هي سلبية الاختبار الحقيقية مقسومة على مجموع سلبية الاختبار الحقيقية و سلبيته الزائفة.

الفصل الرابع: النتائج Results

بلـغ عـدد المرضـى في دراستنا ٢٠٠ مريض تراوحت أعـمـارهـم بين ٥٠-٧٥ سنة و ذلك خلال فترة الدراسة ٢٠٠٦-٢٠٠٩ و كانت النتائج كما يلي:

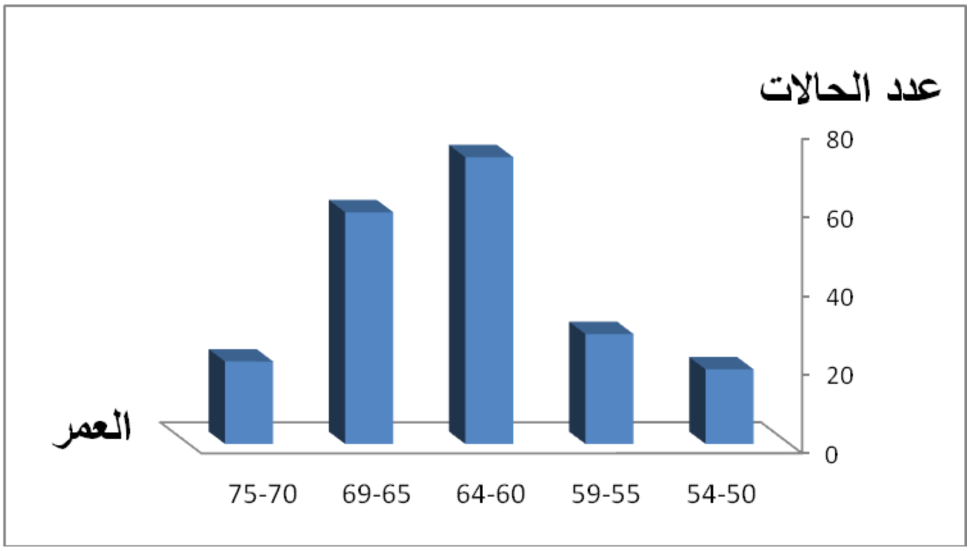
١) توزع الحالات حسب الفئة العمرية:

قُسم المرضى إلى خمس فئات كما في الجدول رقم (١) وهي: الفئة العمرية (٥٠-٥٤) سنة، الفئة (٥٥-٥٩) سنة، الفئة (٦٠-٦٤) سنة، الفئة (٦٥-٦٩) سنة، الفئة (٧٠-٧٥) سنة.

العمر	عدد الحالات	النسبة المئوية%
50-54	19	9.5
55-59	28	24
60-64	73	36.5
65-69	59	29.5
70-75	21	10.5

جدول رقم (١) يبين توزع الحالات حسب الفئة العمرية

بلغ متوسط العمر لدى المرضى٦٢.٩٤±٥.٦٢، والمدى ٥٠-٧٥ سنة.



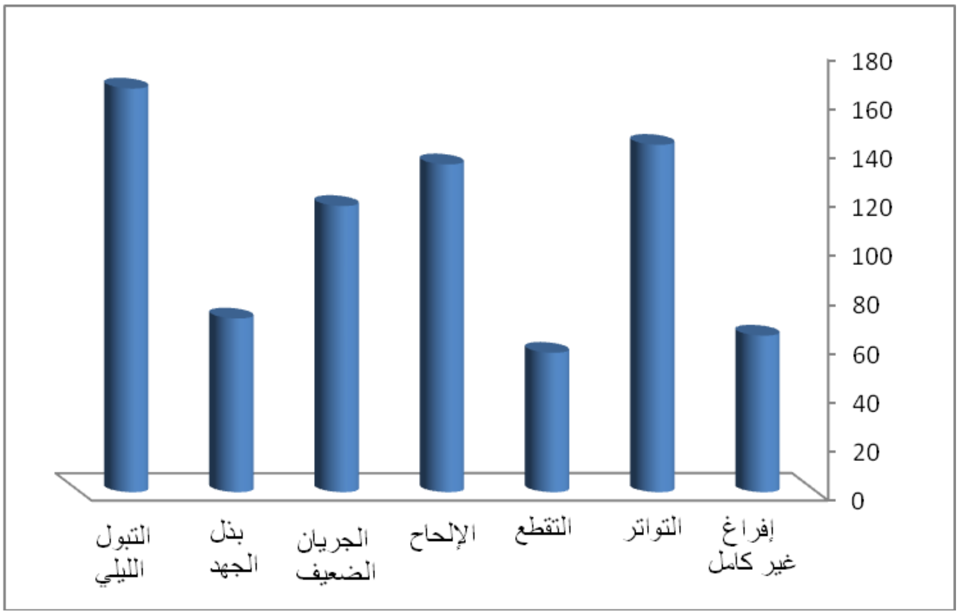
مخطط رقم (١) يبين توزع الحالات حسب الفئة العمرية

٢) الأعراض السريرية:

توزع الحالات حسب الأعراض البولية السفلية وفق تواترها موضحٌ في الجدول رقم (٢) و المخطط رقم (٢).

الأعراض السريرية	عدد الحالات	النسبة المئوية%
الإفراغ غير الكامل	64	32
التواتر	142	71
التقطع	57	26.5
الإلحاح	134	67
الجريان الضعيف	117	58.5
بذل الجهد	71	35.5
التبول الليلي	165	82.5

جدول رقم (٢) يبين توزع الأعراض البولية السفلية وفق تواترها



مخطط رقم (٢) يبين توزع الأعراض البولية السفلية وفق تواترها

٣) المس الشرجيDRE:

كان المس الشرجي DRE مشتبهاً به عند ٦٦ مريضاً كما يوضح الجدول رقم (٣).

	عدد الحالات	النسبة المئوية%
الحالات المشتبهة بـDRE	66	33
الحالات غير المشتبهة بـDRE	134	67
المجموع	200	100

جدول رقم (٣) يبين توزع الحالات حسب نتائج المس الشرجي



مخطط رقم (٣) يبين عدد الحالات المشتبهة بالمس الشرجي

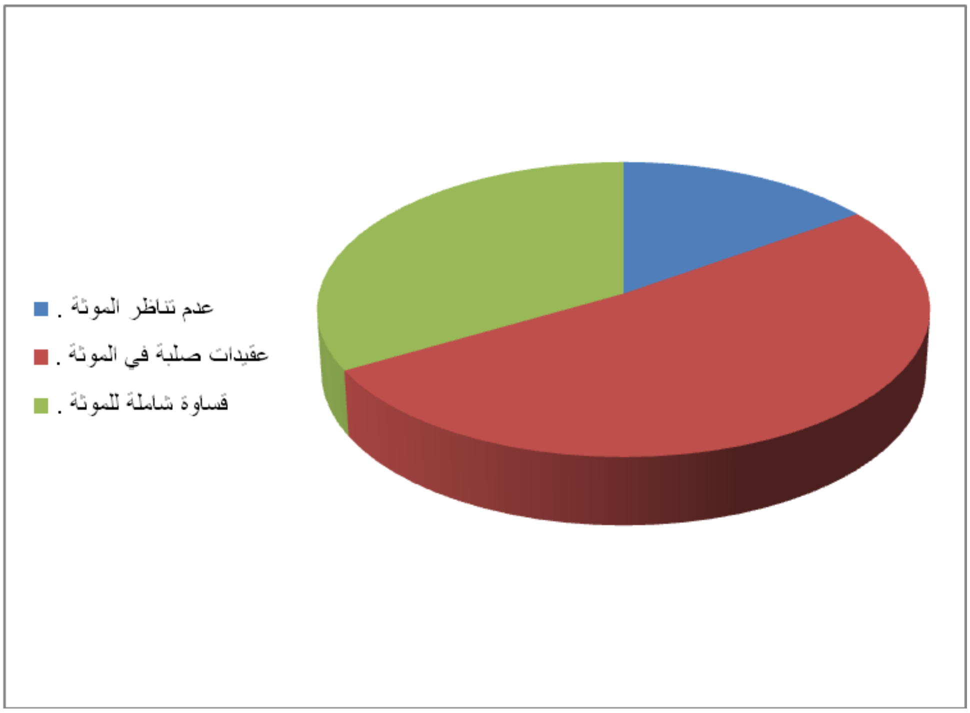
توزع موجودات المس الشرجي DRE في الحالات المشتبهة:

تم توضيح موجودات المس الشرجي في الجدول التالي:

نتائج DRE	قساوة شاملة للموثة	عقيدات صلبة في الموثة (وحيدة أو متعددة)	عدم تناظر الموثة	العدد الكلي
عدد الحالات	22	34	10	66
النسبة المئوية	33%	51%	16%	100%

جدول رقم (٤) توزع نتائج المس الشرجي في الحالات المشتبهة

نلاحظ أن وجود العقيدات هو الأكثر تكراراً في موجودات المس الشرجي



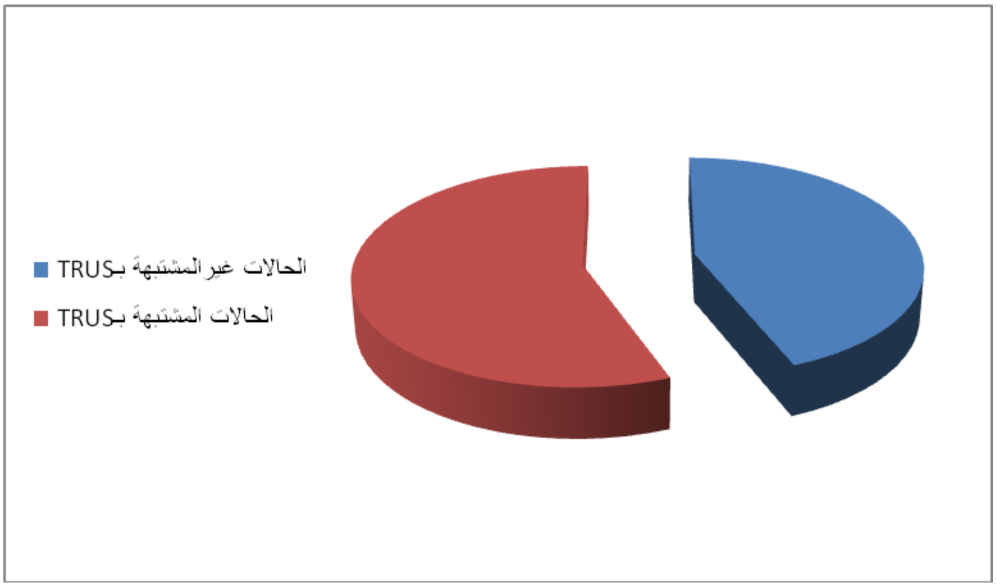
مخطط رقم (٤) توزع نتائج المس الشرجي في الحالات المشتبهة

٤) تخطيط الصدى عبر المستقيم TRUS:

بلغ عدد الحالات المشتبهة بـTRUS 112 حالة أي بنسبة ٥٦% و المخطط رقم (٥) يظهر ذلك:

الحالات المشتبهة بـTRUS	الحالات غير المشتبهة بـTRUS	المجموع
112	88	200
56%	44%	100%

جدول رقم (٥) يبين توزع الحالات حسب نتائج TRUS



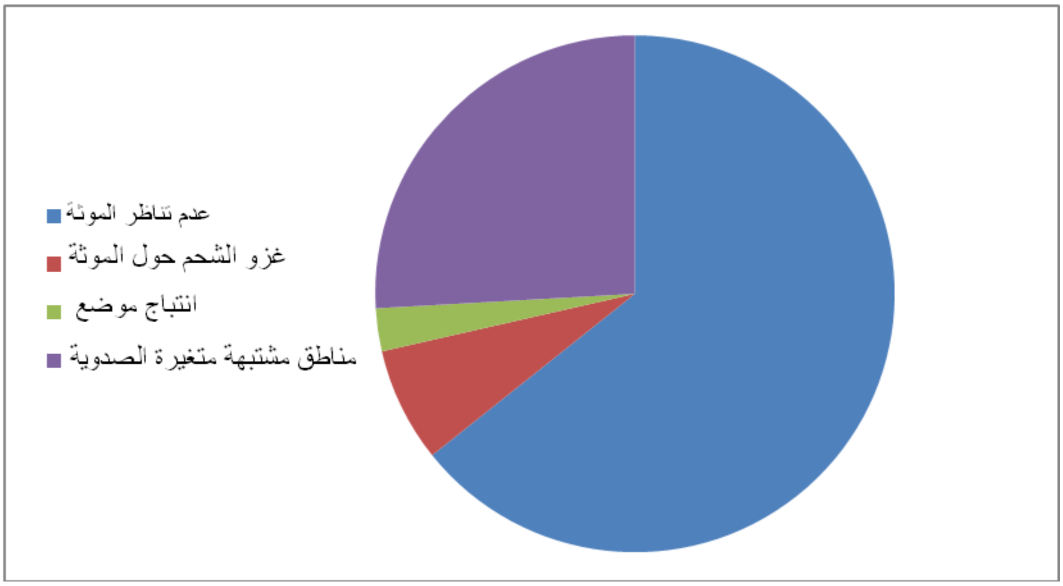
مخطط رقم (٥) يبين توزع الحالات حسب نتائج TRUS

توزع نتائج TRUS في الحالات المشتبهة:

نتائج TRUS	عدد الحالات	النسبة المئوية%
عدم تناظر الموثة	72	64.2
مناطق مشتبهة متغيرة الصدوية	23	7.1
انتباج موضع	3	2.6
غزو الشحم حول الموثة	14	25.8
المجموع	112	100

جدول رقم (٦)توزع نتائج TRUS في الحالات المشتبهة

قد يوجد أكثر من تغير عند نفس المريض.

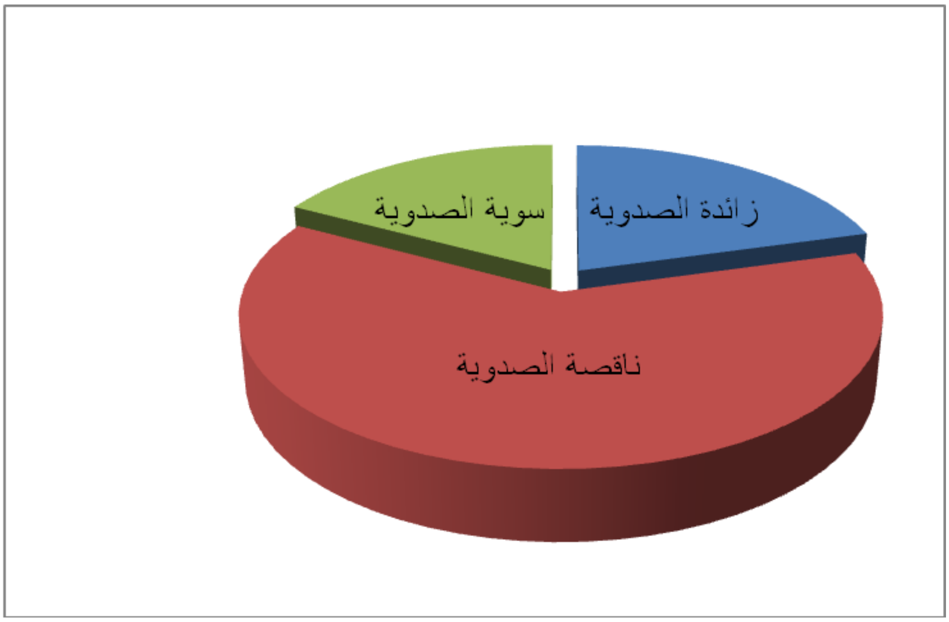


مخطط رقم (٦) يبين توزع نتائج TRUS في الحالات المشتبهة

أما بالنسبة للمناطق المشتبهة متغيرة الصدوية فكان توزعها حسب الصدوية Echogenicity كما هو مبين في الجدول رقم (٧)، والمخطط رقم (٧).

المناطق المشتبهة	عدد الحالات	النسبة المئوية%
زائدة الصدوية	6	20.6
ناقصة الصدوية	12	62
سويةالصدوية	5	17.24
المجموع	23	100

جدول رقم (٧) توزع المناطق المشتبهة بـ TRUS



مخطط رقم (٧) المناطق المشتبهة بـ TRUS

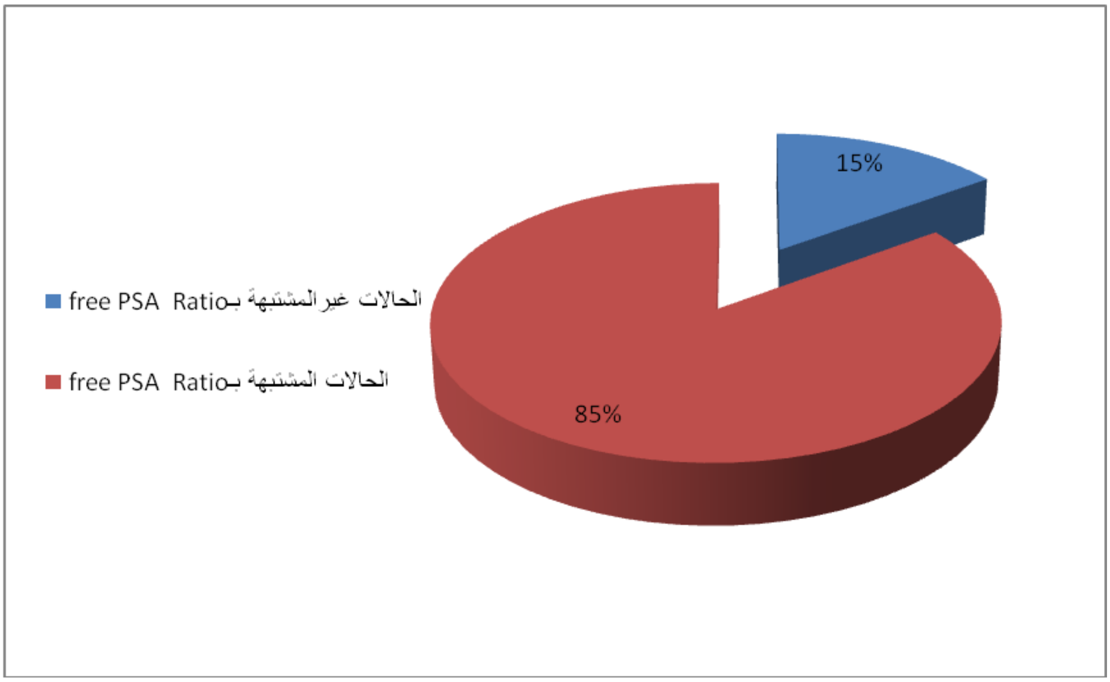
٥) المستضد النوعي الحر للموثة (free PSA ratio):

اعتمدت الدراسات السابقة على قيم حدية مختلفة حيث اعتمد Catalona و Partin القيمة الحدية ٢٥% أما Vessella فدرس ٤ قيم حدية هي ١٠%، ١١%، ٢٤%، ٢٦% و هناك الكثير من القيم الحدية تم اعتمادها في دراسات عديدة من أجل الحصول على أفضل نوعية تقلل عدد خزع الموثة مع الحفاظ على الحساسية العالية التي تقلل من فوات تشخيص سرطان الموثة.

توزع الحالات حسب نتائج free PSA ratio باعتبار القيمة الحدية ٢٤% موضحٌ في الجدول رقم (٨)، و المخطط رقم (٨).

الحالات المشتبهة بـfree PSA Ratio	الحالات غير المشتبهة بـfree PSA Ratio	المجموع
170	30	200
85%	15%	100%

جدول رقم (٨) يبين توزع نتائج الحالات المشتبهة بحسب free PSA ratio



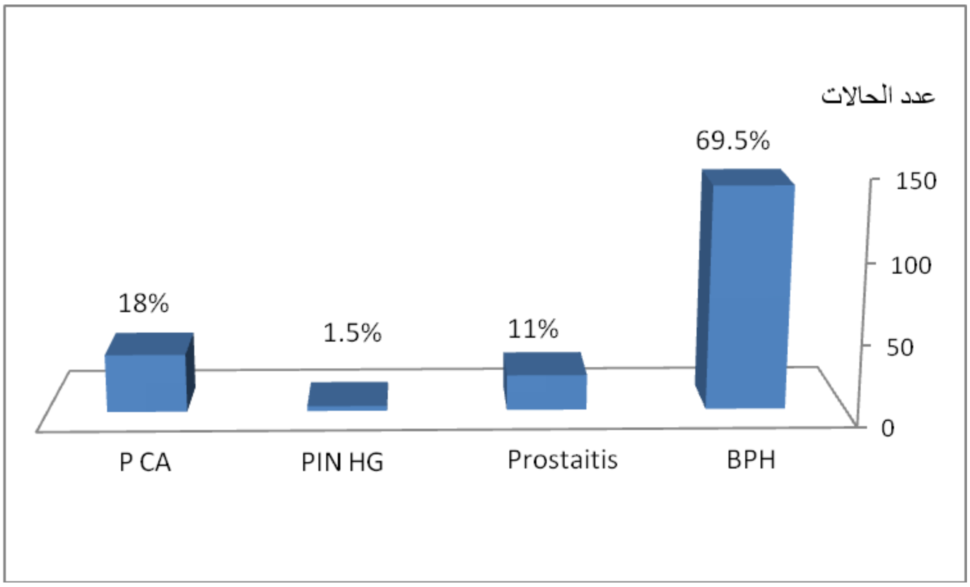
مخطط رقم (٨) توزع نتائج الحالات المشتبهة بحسب free PSA ratio

٦) نتائج الخزع:

تم إجراء الـخزعة لكل المرضى الداخلين في الدراسة و تم تشخيص ٣٦ حالة سرطان و يبين الجدول رقم (٩)، و المخطط رقم (٩) توزع نتائج الخزع في المرضى:

نتيجة الخزعة	عدد الحالات	النسبة المئوية%
BPH	139	69.5
Prostatitis	22	11
PIN HG	3	1.5
P CA	36	18
العدد الكلي	200	100

جدول رقم (٩) يبين توزع نتائج الخزع



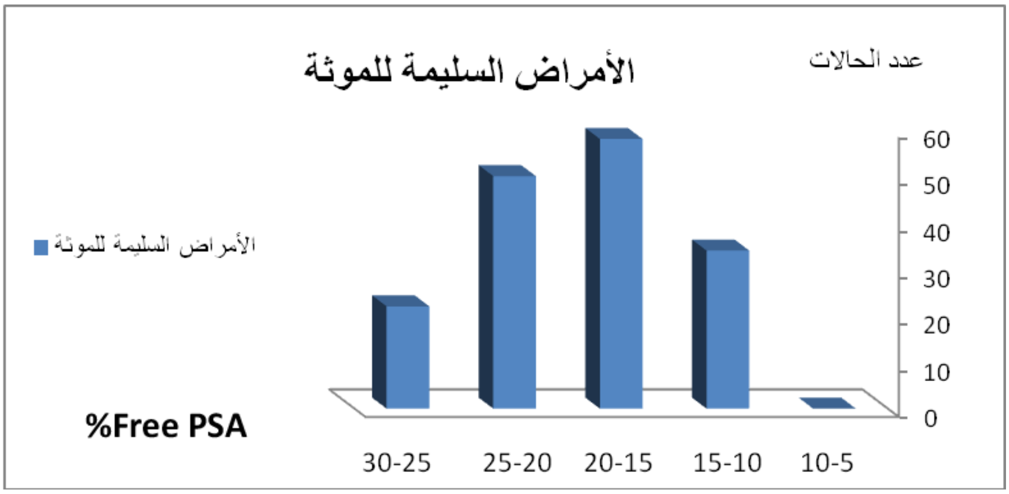
مخطط رقم (٩) يبين توزع نتائج الخزع

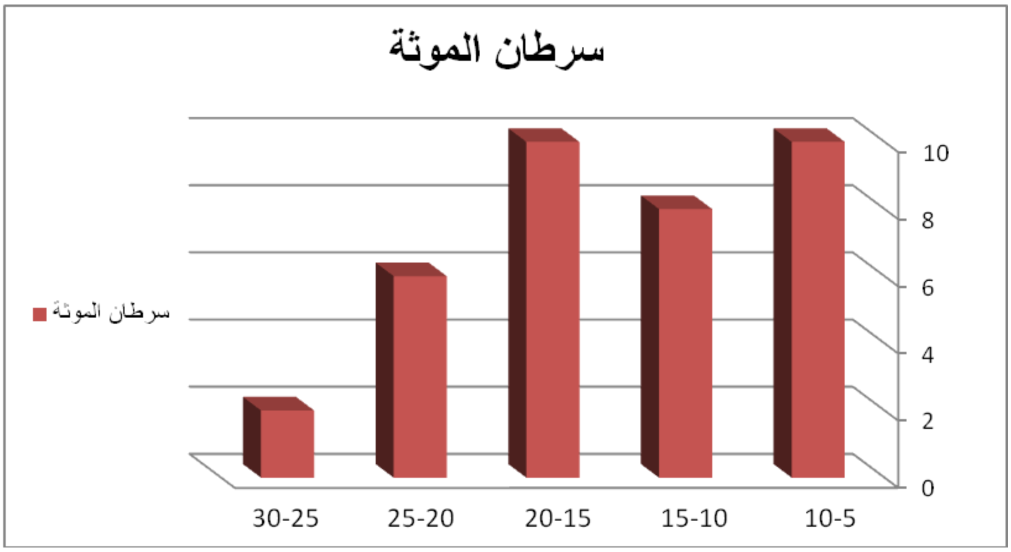
٧)توزع نتائج PSA ratio free بحسب التشخيص:

موضحة في الجدول، و المخطط التاليين:

% Free PSA	سرطان الموثة	الأمراض السليمة للموثة
5.0-10.0	10	0
10.0-15.0	8	34
15-20	10	58
20-25	6	50
25-30	2	22
المجموع	36	164

جدول رقم (١٠) توزع نتائج free PSA ratio بحسب التشخيص





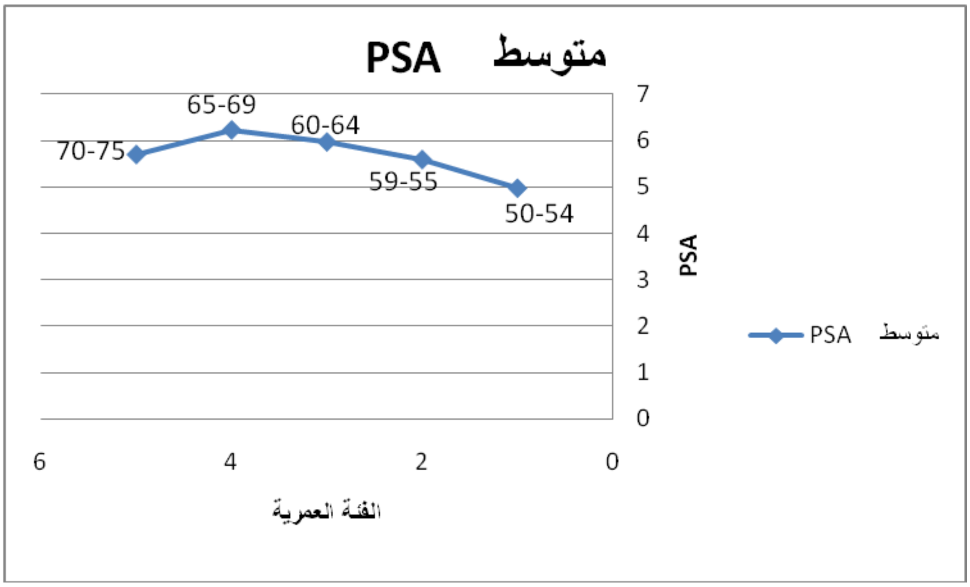
مخطط رقم (١٠) توزع نتائج free PSA ratio بحسب التشخيص

٨) نتائج قيم الـ PSA حسب الفئات العمرية:

يوضح كل من الجدول رقم (11)، و المخطط رقم (١١) المتوسط و الانحراف المعياري و المدى للـ PSA مقدرة بنانو غرام\مل حسب الفئات العمرية.

المدى	متوسط SD±PSA	عدد الحالات	الفئة العمرية
4.2-6.7	4.97±0.69	19	50-54
4.43-8.75	5.59±1.25	28	55-59
4.13-9.5	5.97±1.25	73	60-64
4.5-9.8	6.23±1.38	59	65-69
4.0-8	5.7±1.21	21	70-75
4.0-10	5.87±1.29	200	المجموع

جدول رقم (١١) يبين توزع قيم الـ PSA حسب الفئات العمرية



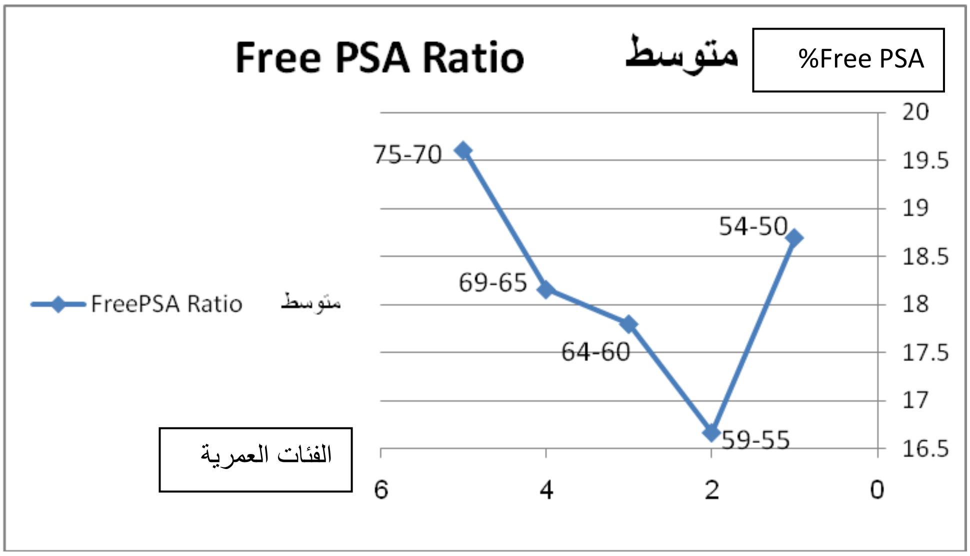
مخطط رقم (١١) منحني بياني لمتوسط الـ PSA حسب الفئات العمرية

٩)نتائج قيم الـ Free PSA Ratio حسب الفئات العمرية:

يوضح كل من الجدول رقم (١٢)، و المخطط رقم (١٢) المتوسط و الانحراف المعياري و المدى للـ Free PSA Ratio حسب الفئات العمرية.

الفئة العمرية	عدد الحالات	متوسط Free PSA Ratio ±ST	المدى
50-54	19	18.7±6.09	10.4-26
55-59	28	16.67±4.16	12.0-26
60-64	73	17.8±5.4	5.0-28
65-69	59	18.16±4.56	7.0-26
70-75	21	19.61±4.00	12.0-26
المجموع	200	18.02	5.0-28

جدول رقم (١٢) يبين توزع قيم الـ Free PSA Ratio حسب الفئات العمرية



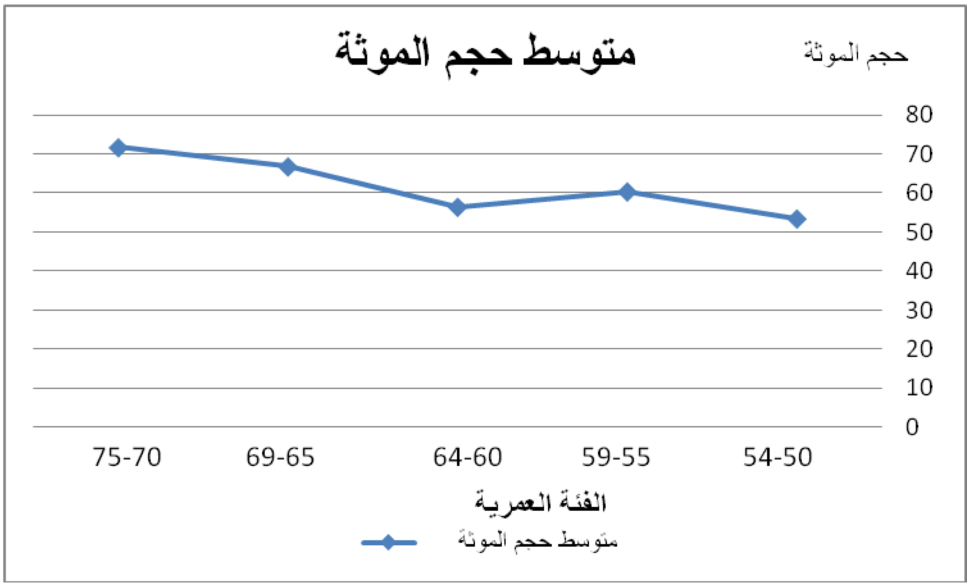
مخطط رقم (١٢) منحني بياني لمتوسط الـ Free PSA Ratio لكل المرضى حسب الفئات العمرية

١٠)حجم الموثة:

تـوزع مـتـوسط حـجـم الـموثة و الانحراف المعياري و المدى مقدرة بـ(سم^{٣}) حسب الفئات العمرية في الجدول رقم (١٣)، و المخطط رقم (١٣):

الفئة العمرية	عدد الحالات	متوسط حجم الموثة±SD	المدى
50-54	19	19±16.43	24.8-77
55-59	28	16.25±5	18-94
60-64	73	16.4±5.4	20-110
65-69	59	66.7±20.9	20-98
70-75	21	71.7±22.8	25-120
المجموع	200	61.31±22.46	18-120

جدول رقم (١٣) يبين متوسط حجم الموثة حسب الفئات العمرية

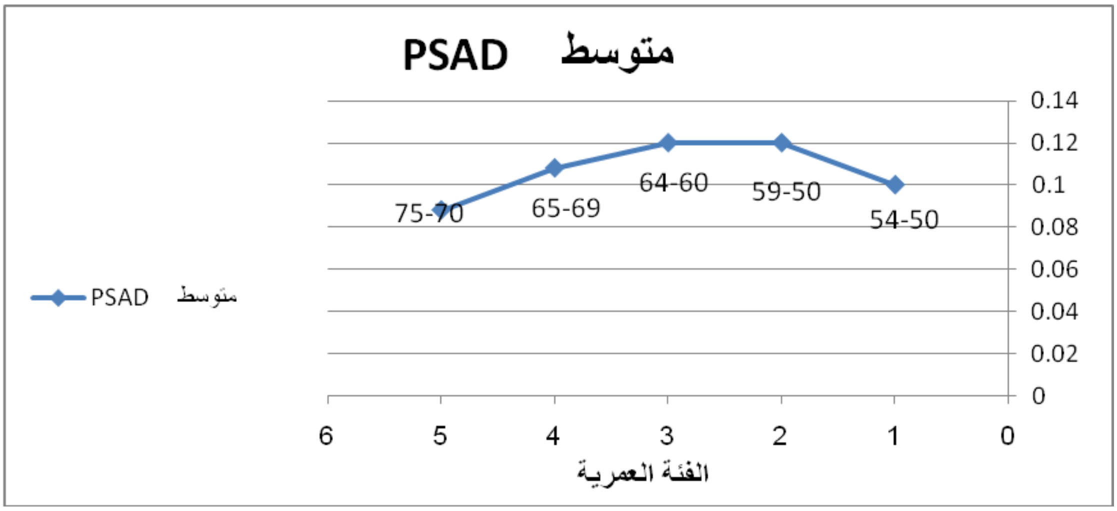


مخطط رقم (١٣) منحني بياني يبين متوسط حجم الموثة حسب الفئات العمرية

١٠) توزع كثافة الـPSA (PSAD) مقدرة بنانو غرام /مل من الموثة حسب الفئات العمرية: موضحة في الجدول رقم (١٤)، و المخطط رقم (١٤).

المدى	SD±PSAD متوسط	عدد الحالات	الفئة العمرية
0.067-0.17	0.1±0.11	19	50-54
0.04-0.48	0.12±0.99	28	55-59
0.04-0.27	0.12±0.07	73	60-64
0.04-0.23	0.108±0.06	59	65-69
0.04-0.16	0.088±0.036	21	70-75
0.04-0.48	0.113±0.063	200	المجموع

جدول رقم (١٤) يبين توزع قيم الـ PSAD حسب الفئات العمرية



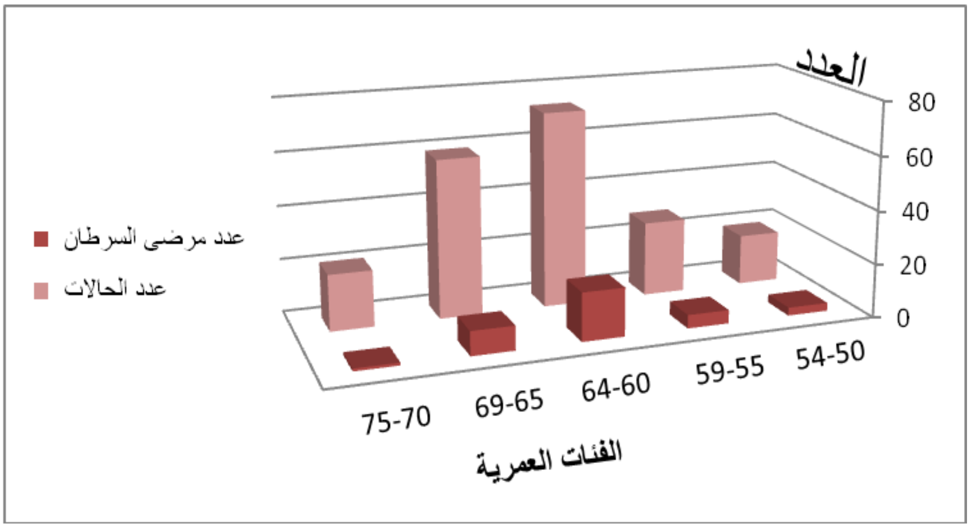
مخطط رقم (١٤) منحني بياني لمتوسط الـ PSAD حسب الفئات العمرية

١١) توزع حالات سرطان الموثة المشخص حسب الفئات العمرية:

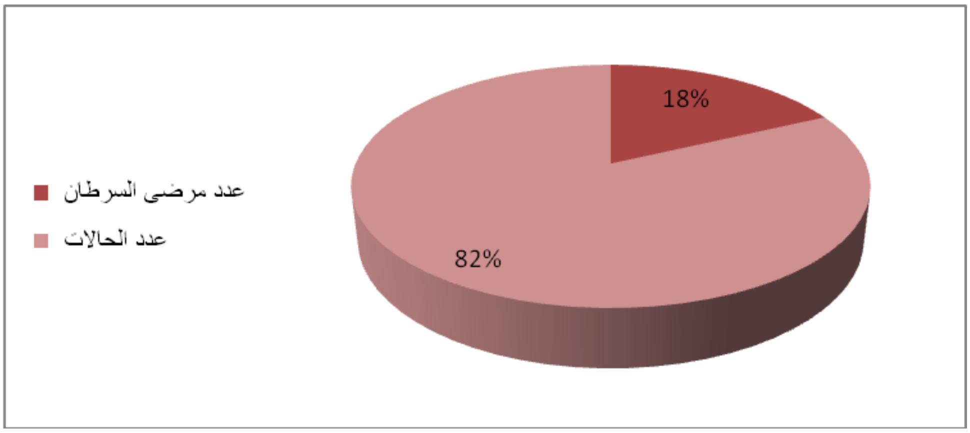
بلغ عدد حالات سرطان الموثة المشخص بالخزعة ٣٦ حالة موزعة على المجموعات العمـرية كما في الجدول رقم (١٥)، و المخطط رقم (١٥).

الفئة العمرية	عدد الحالات	عدد مرضى السرطان	النسبة المئوية%
50-54	19	3	1.5
55-59	28	5	2.5
60-64	73	18	9
65-69	59	9	4.5
70-75	21	1	0.5
المجموع	200	36	18

الجدول رقم (١٥) يبين توزع حالات سرطان الموثة المشخص حسب الفئات العمرية

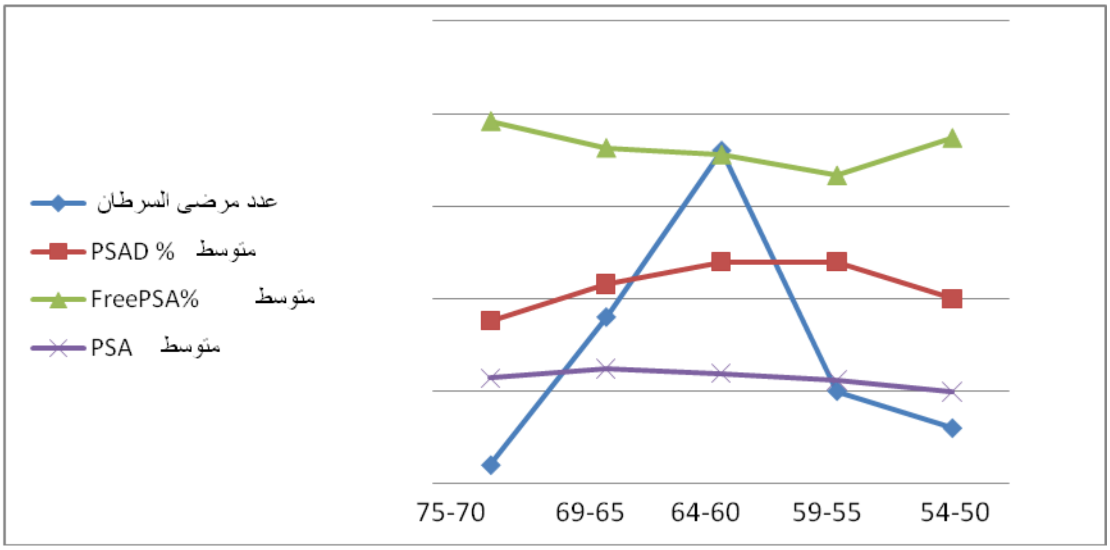


مخطط رقم (١٥) يبين توزع حالات سرطان الموثة المشخص حسب الفئات العمرية



مخطط رقم (١٦) يبين نسبة حالات سرطان الموثة في الدراسة

١٢)علاقة متوسط الـPSA و الـPSAD و الـ Free PSA Ratio مع سرطان الموثة حسب الفئات العمرية: تم ربط هذه المعايير مع سرطان الموثة المشخص في كل مجموعة عمرية لدراسة القيمة الكشفية لهذه المعايير التشخيصية في مخطط رقم (١٧)



مخطط رقم (١٧) يبين علاقة متوسط الـPSA و الـPSAD

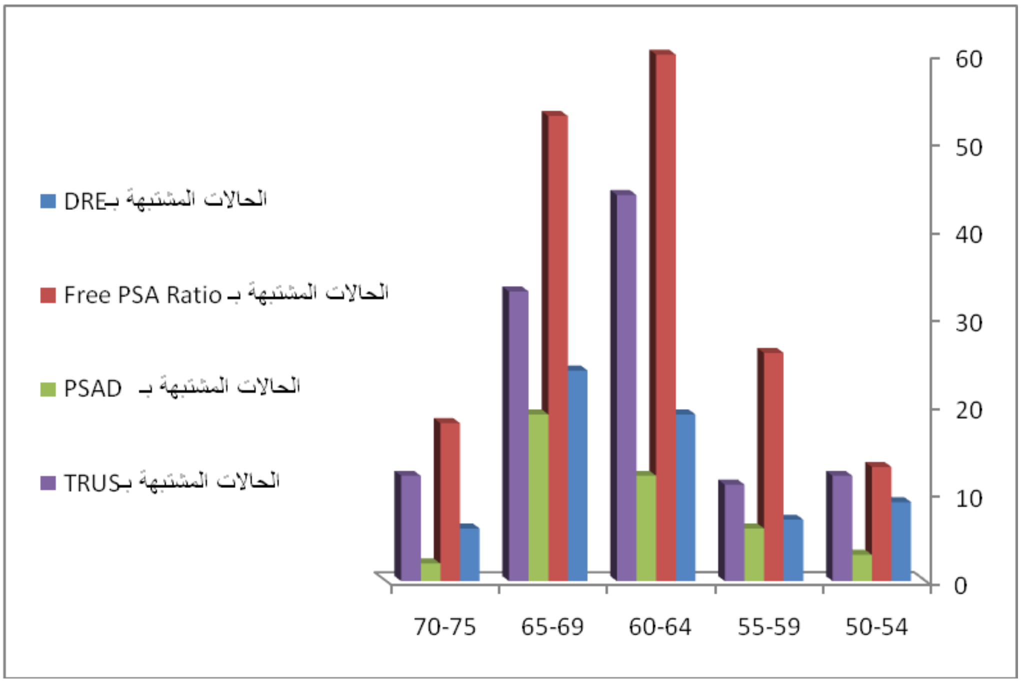
و الـ Free PSA Ratio مع سرطان الموثة حسب الفئات العمرية

١٣) توزع نتائج DRE و الـ PSAD و الـ Free PSA Ratio و TRUS حسب الفئات العمرية:

الفئة العمرية	الحالات المشتبهة بـ DRE	الحالات المشتبهة بـ Free PSA Ratio	الحالات المشتبهة بـ PSAD	الحالات المشتبهة بـ TRUS
50-54	9	13	3	12
55-59	7	26	6	11
60-64	20	60	12	44
65-69	24	53	19	33
70-75	6	18	2	12
المجموع	66	170	42	112

الجدول رقم (١٦) يبين توزع نتائج DRE و TRUS و الـ PSAD

والـFree PSA Ratio حسب الفئات العمرية



مخطط رقم (١٨) يبين توزع نتائج DRE و TRUS و الـPSAD

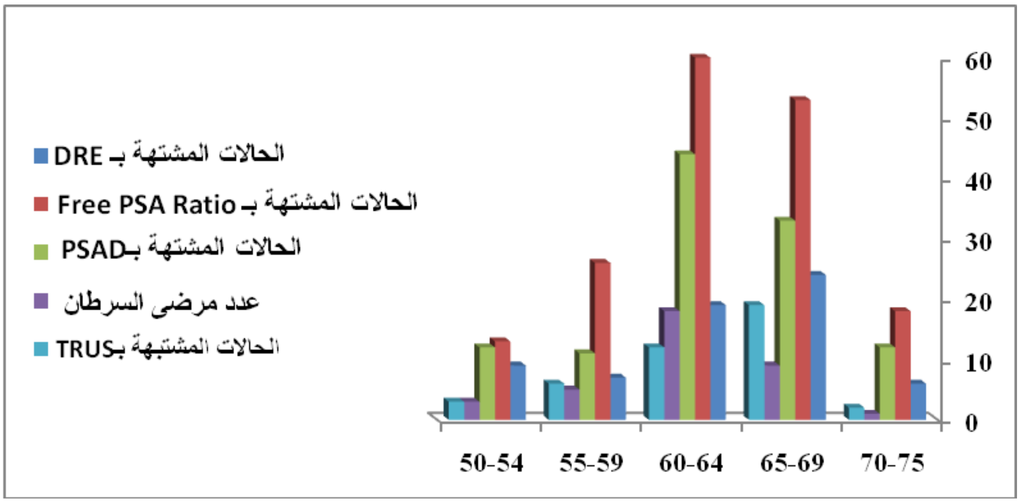
و الـFree PSA Ratio حسب الفئات العمرية

١٤) مقارنة نتائج DRE و الـPSAD و الـFree PSA Ratio و TRUS مع عدد حالات السرطان المشخصة:

الفئة العمرية	الحالات المشتبهة بـ DRE	الحالات المشتبهة بـ Free PSA Ratio	الحالات المشتبهة بـ PSAD	الحالات المشتبهة بـ TRUS	عدد مرضى السرطان
50-54	9	13	3	12	3
55-59	7	26	6	11	5
60-64	20	60	12	44	18
65-69	24	53	19	33	9
70-75	6	18	2	12	1
المجموع	66	170	42	112	36

الجدول رقم (١٧) يبين توزع نتائج DRE و TRUS و الـPSAD

و الـFree PSA Ratio مع عدد حالات السرطان المشخصة



مخطط رقم (١٩) يبين توزع نتائج DRE و TRUS و الـPSAD

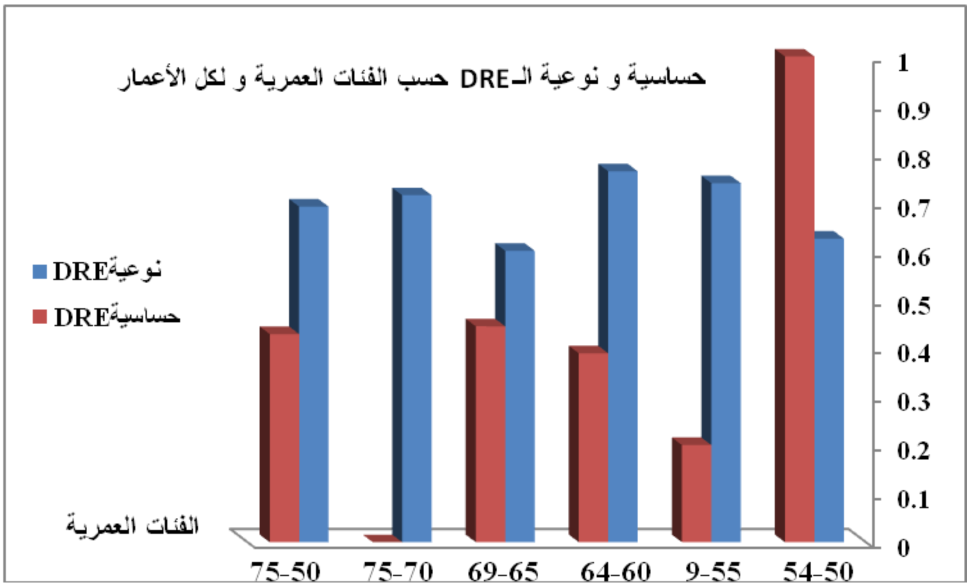
و الـFree PSA Ratio مع عدد حالات السرطان المشخصة

١٥) مقارنة نتائج حساسية و نوعية الـ DRE حسب الفئات العمرية:

تم حساب حساسية و نوعية الـ DRE لكل فئة عمرية ولكل الأعمار وتبيان ذلك في الجدول رقم (١٨) و مخطط رقم (٢٠).

الفئات العمرية	حساسيةDRE	نوعيةDRE
50-54	100	63.5
55-59	20	73.9
60-64	38.8	76
65-69	44	60
70-75	#	71
المجموع	42.8	69

الجدول رقم (١٨) حساسية و نوعية الـ DRE لكل فئة عمرية ولكل الأعمار



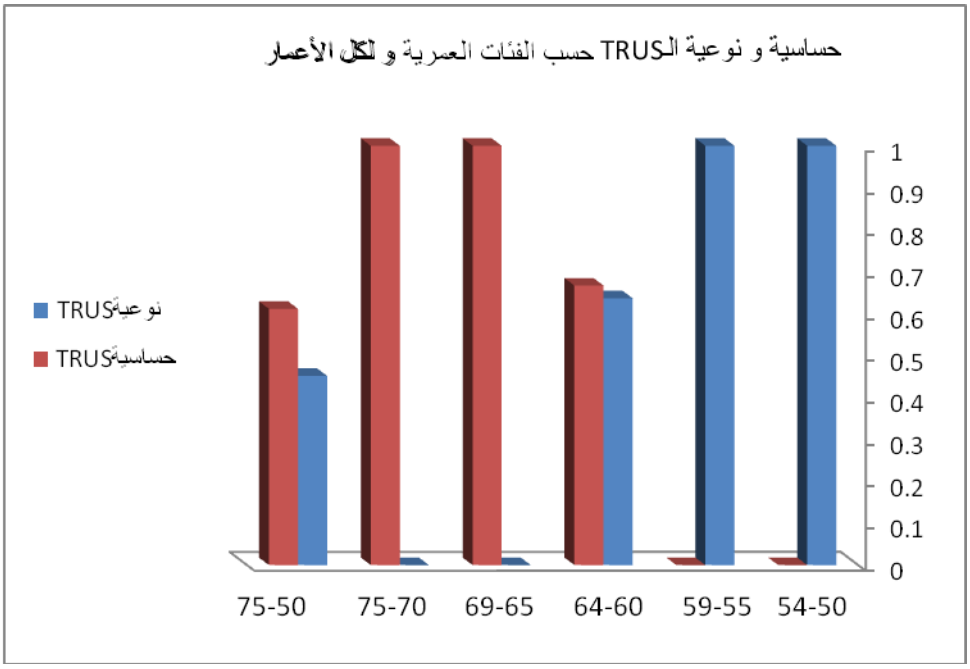
مخطط رقم (٢٠) حساسية و نوعية الـ DRE لكل فئة عمرية ولكل الأعمار

١٦) مقارنة نتائج حساسية و نوعية الـ TRUS حسب الفئات العمرية:

تـم حساب حساسية و نوعيـة الـ TRUS لكل فئة عمريـة ولكـل الأعمار وتبيان ذلك في الجـدول رقم (١٩) و مخطط رقم (٢١).

الفئات العمرية	حساسيةTRUS	نوعيةTRUS
50-54	0	1oo
55-59	0	100
60-64	66.6	63.6
65-69	100	0
70-75	100	0
المجموع	61	45

الجدول رقم (١٩) حساسية و نوعية الـ TRUS لكل فئة عمرية ولكل الأعمار



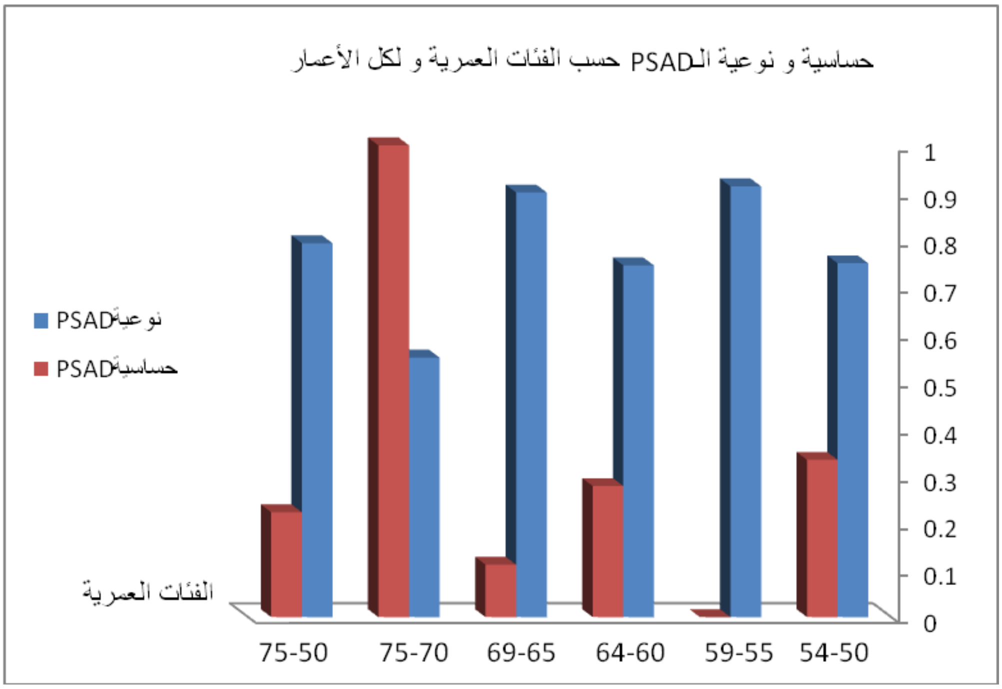
مخطط رقم (٢١) حساسية و نوعية الـ TRUS لكل فئة عمرية ولكل الأعمار

١٧) مقارنة نتائج حساسية و نوعية الـ PSAD حسب الفئات العمرية:

تم حساب حساسية و نوعية الـ **PSAD** لكل فئة عمرية ولكل الأعمار وتبيان ذلك في الجدول رقم (20) و مخطط رقم (٢٢).

الفئات العمرية	حساسيةPSAD	نوعيةPSAD
50-54	33.3	75
55-59	0	91
60-64	27.7	74
65-69	11	90
70-75	100	55
المجموع	22	79

الجدول رقم (٢٠) حساسية و نوعية الـ PSAD لكل فئة عمرية ولكل الأعمار



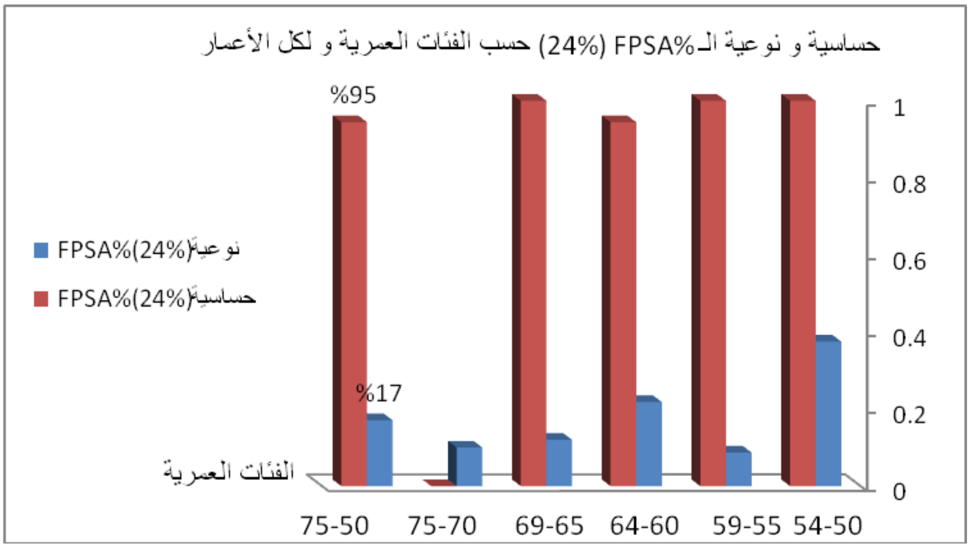
مخطط رقم (٢٢) حساسية و نوعية الـ PSAD لكل فئة عمرية ولكل الأعمار

١٨) مقارنة نتائج حساسية و نوعية الـ Free PSA Ratio حسب الفئات العمرية:

يستخدم الـfree PSA في زيادة الحساسية عندما يكون PSA طبيعي و في زيادة النوعية عندما يكون PSA مرتفع[٩٣]، تم حساب حساسية و نوعية الـ Free PSA Ratio لكل فئة عمرية ولكل الأعمار وتبيان ذلك في الجدول رقم (٢٢) و مخطط رقم (2٣)، باعتبار القيمة الحدية هي ٢٤% حيث وجدت حالتين كان الاختبار فيهما سلبيا رغم وجود سرطان مثبت بالخزعة وبذلك كان لدينا: الحساسية = ٣٤\٣٤+٢ = ٩٤.٤%   النوعية = ٢٨\٢٨+١٣٦ = ١٧%

الفئات العمرية	حساسيةFPSA%(24%)	نوعيةFPSA%(24%)
50-54	100	37.5
55-59	100	8.6
60-64	94.4	21.8
65-69	100	12
70-75	0	10
المجموع	94.4	17

الجدول رقم (٢١) حساسية و نوعية الـ Free PSA Ratio لكل فئة عمرية ولكل الأعمار باعتبار القيمة الحدية هي ٢٤%



مخطط رقم (٢٣) حساسية و نوعية الـ Free PSA Ratio لكل فئة عمرية ولكل الأعمار باعتبار القيمة الحدية هي ٢٤%

في دراستنا هذه إذا أردنا أن نحسب نوعية الـPSA سوف تكون صفر لأنها ليست دراسة ماسحة لكل الناس و إنما تشمل فقط المرضى الذين لديهم ارتفاع الـPSA أكثر من ٤ نانو غرام\مل و بالتالي عدد المرضى الذين لديهم الـPSA هو صفر في هذه الدراسة ولا يمكن الحكم على نوعية الـPSA.

فيما يتعلق بحساسية الـPSA أفضل من حساسية الـfree PSA والسبب واضح لأن الحساسية بالتعريف هي عدد المرضى مع ايجابية الاختبار مقسوما على عدد المرضى المصابين الكلي (المثبت بالخزعة) و يشمل ذلك المرضى الذين قد يكون لديهم الـPSA طبيعي(الاختبار سلبي) و هم في الواقع مستثنين من هذه الدراسة و بالتالي لا يمكن الحكم على حساسية الـPSA في هذه الدراسة بالذات.

إذاً مقارنة حساسية الـPSA و نوعيته مع حساسية و نوعية الـfree PSA غيرممكن في هذه الدراسة.

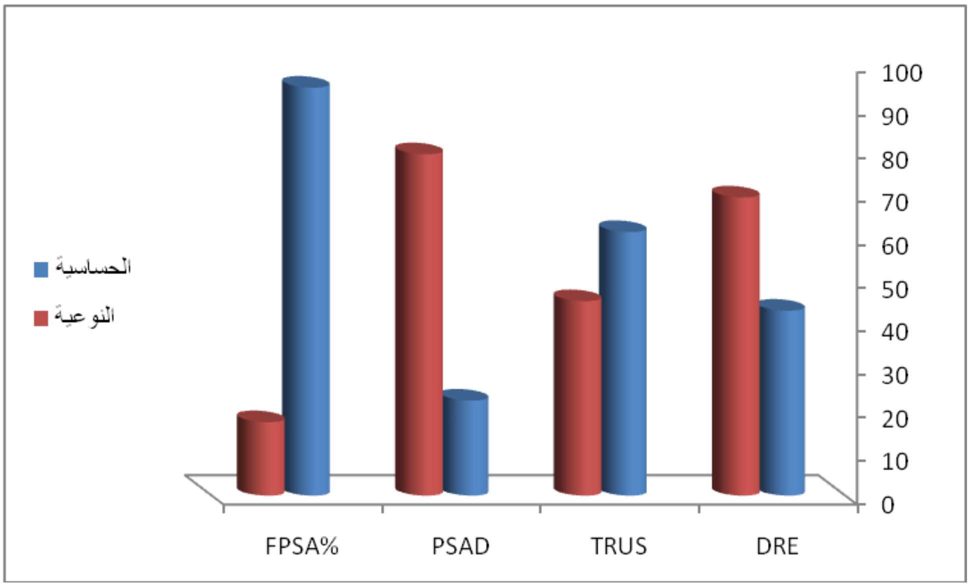
١٩) مقارنة نتائج الحساسية و النوعية حسب الوسيلة التشخيصية

:(Free PSA Ratio, DRE, TRUS, PSAD)

بعد أن قارنا حساسية و نوعية كل وسيلة تشخيصية حسب الفئات العمرية نقارن هنا بين هذه الوسائل المستخدمة في الدراسة (كل الأعمار) من حيث الحساسية و النوعية و ذلك في الجدول رقم (٢2) و مخطط رقم (2٤).

الوسيلة	الحساسية	النوعية
DRE	42.8	69
TRUS	61	45
PSAD	22	79
FPSA%	94.4	17

الجدول رقم (٢٢) نتائج الحساسية و النوعية حسب الوسيلة التشخيصية



مخطط رقم (٢٤) نتائج الحساسية و النوعية حسب الوسيلة التشخيصية

يعتبر سـرطـان الـمـوثـة الأكثر انتشاراً بين السرطانات عند الرجال، ويحتل المرتبة الثانيـة بيـن السرطانات المسببة للموت عند الرجال[١٠٣].

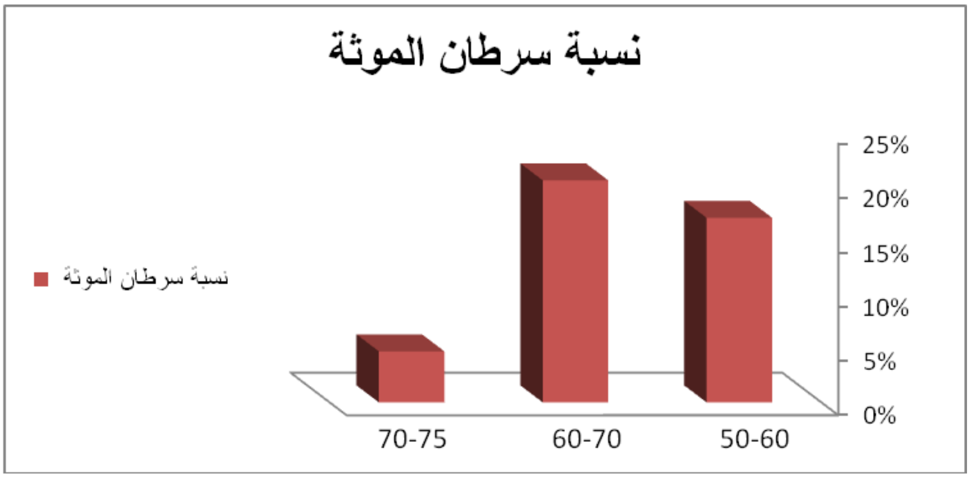
بلغت نسبة سـرطـان الـموثـة في دراستنا ١٨% وهي عالية مقارنة مع دراسة د.محمد فارس في جامعة حلب ٢٠٠٧ و ذلك لاختلاف العينة حيث شملت دراستنا المجموعة عالية الخطر لسرطان الموثة (قيمة الـPSA ≤ ٤ نانوغرام\مل) لكن اذا قارنا نسبة سـرطـان الـمـوثـة لدى مرضى الخزعة(١٦%) في دراسة د.محمد فارس بنسبة السرطان لدينا(١٨%) فهما متقاربتان.

في دارسة Beynonl 1983 كانت نسبة سـرطـان الـمـوثـة ٣٠% في الذكور بعمر أكبرمن ٥٠ سنة تزداد لتصل ٧٥% في العقد الثامن و هنا نشير أن حدوث سـرطـان الـمـوثـة في قطرنا منخفض قليلا عن باقي دول العالم وبالتالي فان نتيجة دراستنا تبدو متوافقة مع الدراسات المحلية و العالمية.

أظهرت دراستنا أن معظم مرضى سـرطـان الـموثة بعمر ٦٠ -٧٠ سنة و يتضح ذالك في الجدول رقم (٢٥) و المخطط رقم (٢٣):

العمر بالسنة	نسبة سرطان الموثة
50-60	17%
60-70	20.45%
70-75	4.70%

الجدول رقم (٢٣) يبين نسبة سـرطـان الـموثة بحسب العمر



مخطط رقم (٢٥) يبين نسبة سـرطـان الـموثة بحسب العمر

إن المرضى بهذا العمر في غالبيتهم لا يعملون مما يجعل التأخر في طلب العلاج هو القاعدة وهذا بدوره يؤخر التشخيص والعلاج، كما يساهم في التأخر في طلب العلاج الاعتقاد السائد بأن الأعراض البولية السفلية تعتبر طبيعية بسبب كبر السن ولا ننسى أن سرطان الموثة في غالبيته لا عرضي.

كما نلاحظ أن الفئة العمرية (٦٠-٦٥) تتميز بحجم الموثة الأصغر و هذا ربما يفسر لنا زيادة عدد حالات السرطان و هذا يعود لإمكانية الكشف الأكبر في الموثة الصغيرة أكثر من الكبيرة و ليس لزيادة احتمال السرطان فيها، وكذلك فإن عدد المرضى في هذه المجموعة في دراستنا أكبر من المجموعات الأخرى

يعتمد تشخيص سرطان الموثة على المس الشرجي [٥١]، الـPSA [٢٤]، و خزعة الموثة الموجهة بـTRUS[١٤، ١٧]، وهي تعتبر الطريقة المثلى (gold standard) لتشخيص سرطان الموثة.

و في دراستنا وجدنا أن المشتبه بهم بالمس الشرجي ٦٦ مريض بنسبة ٣٣% وكان ١٦مريضاً منهم لديه سرطان موثة، مع قيمة كشفية إيجابية ٢٤.٢٤% مما يؤكد أهمية الفحص السريري

و أخص هنا بالذكر الـDRE حيث نجد أن ٢٥% من سرطان الموثة المشخص بسبب DRE مشتبه به يكون الـPSA طبيعي[٢٤، ٤٧].

و قد بلغت حساسية الـDRE ٤٢.٨% و نوعيته ٦٩ %، غير أن الـDRE رغم أهميته لا يغني عن الـPSA و مشتقاته ولعل أهمها النسبة المئوية للشكل الحر و ذلك لما أضافه من حيث النوعية للـPSA بحيث سمح لنا أن نقلل لدى العديد من المرضى من خزعة الموثة واختلاطاتها دون أن ننقص من حساسية الاختبار.

بلغت حساسية الـTRUS ٦١% أما النوعية فبلغت ٤٥%، وفيما يخص الـPSAD بلغت حساسيته ٢٢% أما النوعية فبلغت ٧٩% و هي (PSAD) تتفوق على الـTRUS بالنوعية

بينما يتفوق الـFree PSA% على الجميع (PSAD ،TRUS ،DRE)

ما يميز الـFree PSA% عن الـ TRUS و الـPSAD هو عدم اعتماده على خبرة الشخص الفاحص ولا على شكل الموثة، كذلك لا يتأثر بالعرق و لا يتأثر بالفيناسترايد

و مشابهاته لأنها تنقص الـPSA و الـFree PSA بنفس النسبة فلا تتأثر النسبة بينهما[٩٨,١٤٨]، في حين تؤثر خبرة الشخص الفاحص على DRE حساسية و نوعية [٤٦,١٠٣].

لقد وجدنا عندما نجعل القيمة الحدية (cut off) ٢٤% فإننا نشخص ٩٥% من السرطان(الحساسية) ونقلل ١٧% من خزعة الموثة (النوعية) و اختلاطاتها غير الضرورية حيث لا وجود للسرطان عندهم.

لقد حازت النسبة المئوية لـ PSA الحر على قبول المنظمة الأمريكية للغذاء والدواء كاختبار مساعد لـ PSA في تشخيص سرطان الموثة [١٠٣].

في دراسة لـ Andrew [٨٢] لخص فيها ٦٦ دراسة مستوفية للشروط العلمية على دور الـFree PSA في تشخيص سرطان الموثة في المجالين ٢-٤ نانوغرام\مل و ٤-١٠ نانوغرام\مل فوجد أن نوعية الـFree PSA هي ٦% في المجال ٢-٤ نانوغرام\مل

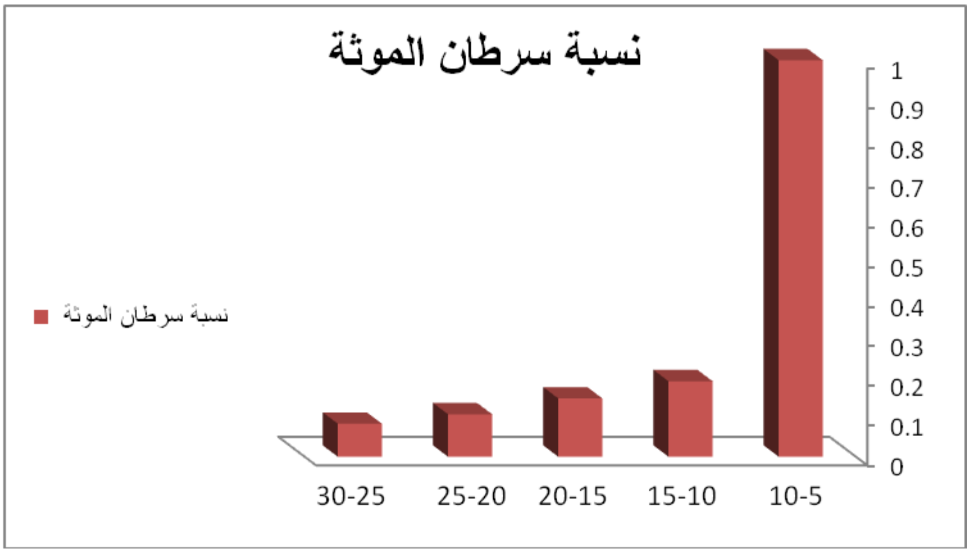
و ١٨% في المجال ٤-١٠ نانوغرام\مل.

و باعتماد على الـFree PSA يكون احتمال حدوث سرطان الموثة كما في الجدول رقم (٢٤)

و المخطط رقم (٢٦).

نسبة سرطان الموثة	الأمراض السليمة للموثة	سرطان الموثة	%free PSA
100%	0	10	5.0-10.0
19%	34	8	10.0-15.0
14%	58	10	15-20
10%	50	6	20-25
8%	22	2	25-30

الجدول رقم (٢٤) يبين نسبة سرطان الموثة بحسب الـFree PSA%

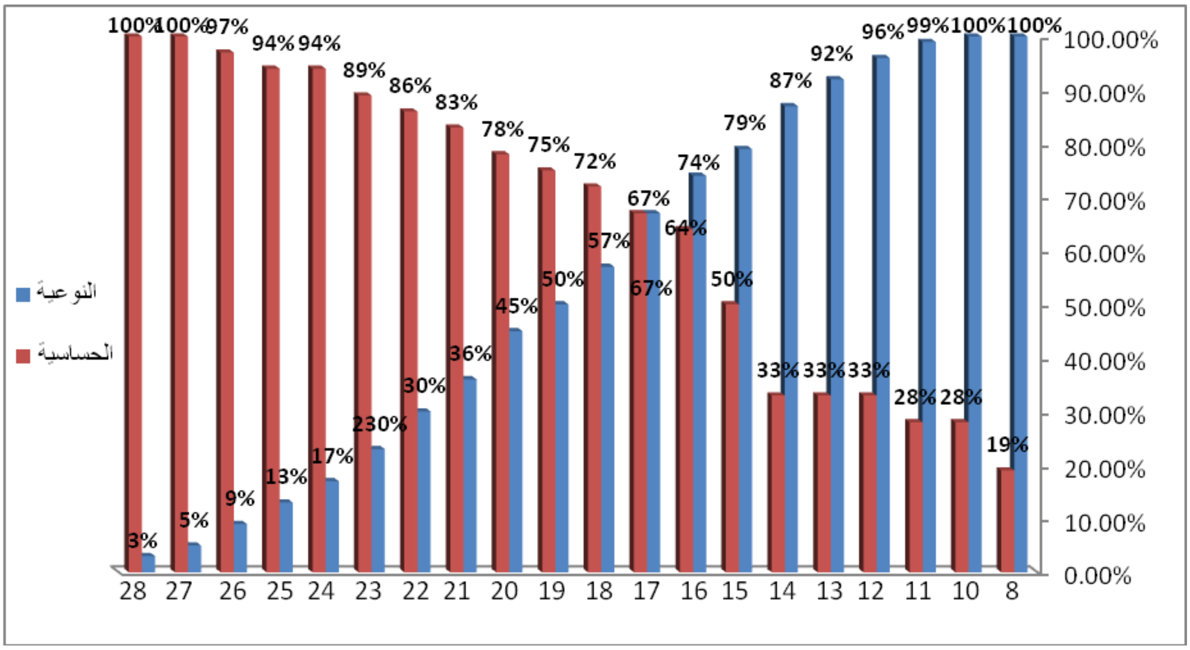


المخطط رقم (٢٦) يبين نسبة سرطان الموثة بحسب الـFree PSA%

من الأهمية بمكان أن نشير إلى إمكانية زيادة نوعية النسبة المئوية للـPSA الحر بتغيير القيمة الحدية (cut off) مع المحافظة على الحساسية و الجدول التالي (رقم ٢٥) يوضح لنا حساسية ونوعية كل قيمة حدية و كذالك القيمة الكشفية(التنبؤية) الايجابية و السلبية بينما يقارن المخطط (٢٧) بين كل قيمة حدية (cut off) و أخرى من حيث الحساسية والنوعية.

cut off	الحساسية	النوعية	القيمة الكشفية الايجابية	القيمة الكشفية السلبية
8%	19%	100%	100%	100%
10%	27.77%	100%	100%	100%
11%	27.77%	98.70%	77%	98%
12%	33.33%	95.70%	71%	96%
13%	33.33%	92%	48%	92%
14%	33.33%	86.5	35%	87%
15%	50.00%	79.20%	35%	79%
16%	63.88%	73.70%	35%	74%
17%	66.66%	67.00%	31%	67%
18%	72.22%	57.30%	27%	57%
19%	75.00%	50.00%	25%	51%
20%	77.77%	44.50%	23%	44%
21%	83.33%	36%	22%	37%
22%	86.11%	30.40%	21%	31%
23%	88.88%	23%	20%	23%
24%	94.44%	17.00%	20%	17%
25%	94.44%	13.40%	19%	13%
26%	97%	9%	19%	9%
27%	100%	4.80%	19%	5%
28%	100%	3%	19%	3%

الجدول رقم(٢٥)يبين الحساسية والنوعية و القيمة الكشفية الايجابية و السلبية لكل(cut off) للـFree PSA%

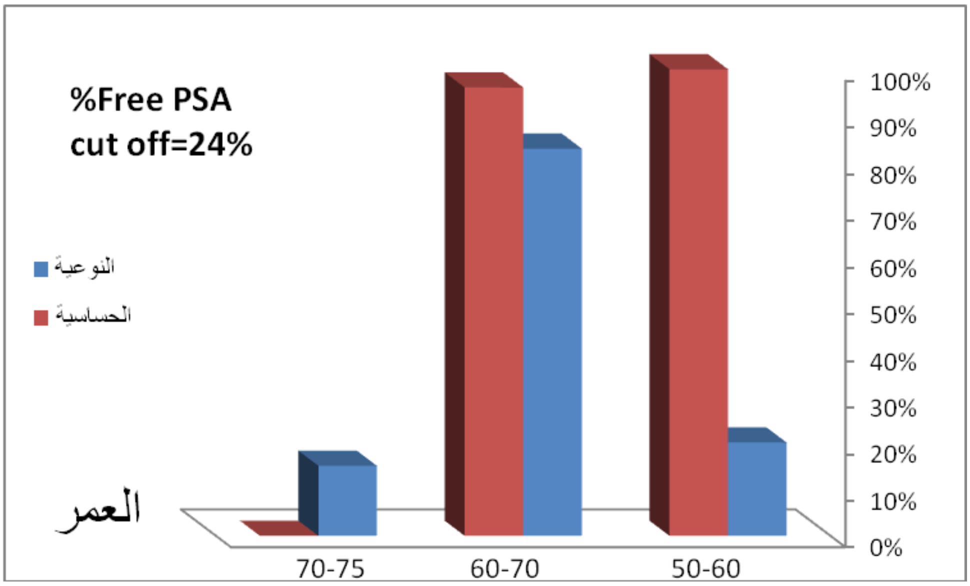


المخطط رقم(٢٧) يبين الحساسية والنوعية لكل (cut off) للـFree PSA%

و باعتمادنا (cut off) ٢٤% فإن الحساسية والنوعية بحسب الفئة العمرية موضحة في الجدول رقم (٢٦) و المخطط رقم (٢٨).

النوعية	الحساسية	cut off 24%
20%	100%	50-60
83%	96.10%	60-70
15%	0	70-75

الجدول رقم (٢٦) يبين الحساسية والنوعية للـFree PSA% حسب الفئات العمرية



المخطط رقم (٢٨) يبين الحساسية والنوعية للـFree PSA% حسب الفئات العمرية

و نجمل دراستنا بالجدول (٢٧)

	سرطان الموثة	الأمراض السليمة للموثة	العدد الكلي	p
متوسط العمر	62.6(50-75)	63.1(50-75)	63(50-75)	0.33
متوسط PSA الكلي	6.31(4-10)	6.03(4-10)	6.08(4-10)	0.047
free PSA	0.90(0.31-2.12)	1.09(0.52-2.24)	1.01(0.31-2.2)	0.019
متوسط free PSA%	14.43(5-26)	18.81(10-28)	18.02(5-28)	0.0001
حجم الموثة	41.62(18-76)	65.85(22-120)	61.31(18-120)	0.069
PSAD	0.17(0.08-0.46	0.1(0.04-0.23)	0.11(0.04-0.46)	0.016

جدول رقم (٢٧) مقارنة بين مرضى سرطان الموثة والأمراض السليمة للموثة من حيث متوسط العمر، متوسط PSA الكلي، free PSA، متوسط free PSA%، حجم الموثة، PSAD

من خلال دراسة الجدول السابق نجد أن هناك فارقاً واضحاً بين مرضى سرطان الموثة والأمراض السليمة للموثة من حيث الـPSAD (P=٠.٠١٦)، free PSA (P=٠.٠١٩)، والـfree PSA% (P=٠.0001)، بينما لا نجد فارقاً هاماً إحصائياً لكل من متوسط PSA الكلي (P= ٠.٠٤٧)، متوسط العمر (P= ٠.٣٣)، متوسط حجم الموثة (P=٠.٠٦٩١).

وهذا يؤكد توقعنا قبل بدء الدراسة حول أهمية نسبة مستضد الموثة النوعي الحر إلى الكلي في إنقاص عدد خزع الموثة بين الرجال بعمر خمسين سنة أو أكثر.

الاستنتاجات:

باستقراء دراستنا و نتائجها و مقارنتها مع الدراسات العالمية نستنتج ما يلي:

١. سرطان الموثة هو من أهم الأمراض التي تصيب كبار السن و تشارك ضخامة الموثة الحميدة أعراضها مما يجعلنا لا نستبعده بمجرد وجود الأعراض السفلية.
٢. يتميز سرطان الموثة باختلاف الإنذار لنفس السرطان بنفس المرحلة و الدرجة، مما يستدعي البحث عن واسم سرطاني يعطينا القدرة على التمييز بين السرطانات حسنة الإنذار عن سيئة الإنذار.
٣. يتأخر تشخيص سرطان الموثة لغياب الأعراض مما يسيئ للإنذار في هذه الحالة.
٤. المسح التشخيصي لسرطان الموثة بـ DRE، PSA، Free PSA% هو الخيار الأفضل من وجهة نظرنا من أجل كشفٍ باكرٍ و علاجٍ شافٍ لسرطان الموثة.
٥. لابد أن نوازن في المسح التشخيصي ما بين عدم إغفال سرطان مهم و التشخيص و العلاج الزائد.
٦. الوعي و التثقيف الطبي للمرضى و الأطباء هما حجر الأساس في علاجٍ شافٍ لسرطان الموثة.

٧. يتميز الـFree PSA% بدورٍ هام في إنقاص الفحوص غير الضرورية (قياسات الـPSA و خزع الموثة وبالتالي اختلاطاتها).

التوصيات:

١) إضافة تحليل الـ Free PSA إلى التحاليل المتوفرة في مشفى الجامعة مع العلم أن الجهاز الذي ينجز الـFree PSA موجود (هونفس الجهاز الذي ينجز الـPSA) و لا يحتاج إلى أكثر من المواد اللازمة للتحليل.

٢) اختبار النتيجة التي حصلنا عليها (cut off %24)حيث بلغت الحساسية ٩٥ % أما النوعيـة ١٧%) من قبل الزمـلاء فـي الجـامـعـات الأخـرى من أجـل الـحصول على مصداقية أكبر و إمكانية تعميم نتيجة الدراسة على القطر.

٣) السماح لطلاب الدراسات العليا بإجراء دراسة تشمل أكثر من جامعة مع إمكانية إشتراك أكثر من طالب فيها مما يسمح بدراسة المرضى في كافة أنحاء سورية مما يسمح بإدخال عدد أكبر من المرضى و تعميم نتيجة الدراسة على القطر.

٤) تثقيف المرضى و الأطباء حول أهمية الوراثة في سرطان المـوثة.

٥) تزويد الأطباء بأحدث المستجدات في الكشف الباكر عن سرطان المـوثة .

٦) إيجاد نظام تبليغ متطور يسمح بإجراء إحصاء حقيقي لحالات سرطان المـوثة في سورية.

الباب الثالث

الخلاصة

الخلاصة

هدف الدراسة:

هدفت هذه الدراسة التنبؤية إلى دراسة استخدام النسبة المئوية للمستضد الموثي النوعي الحر إلى الكلي من أجل إنقاص عدد خزع الموثة بين الرجال بعمر خمسين سنة أو أكثر(حتى عمر ٧٥ سنة) و ذلك عندما تكون قيم المستضد الموثي النوعي (PSA) من ٤ إلى ١٠ نانوغرام \مل

و تحديد القيمة الحدية الأفضل للنسبة المئوية للمستضد الموثي النوعي الحر إلى الكلي

(F/T PSA Ratio) للاستخدام عند مرضانا.

المرضى و طريقة البحث:

في دراسة تقدمية منذ حزيران ٢٠٠٦ إلى حزيران ٢٠١٠، ٢٠٠ مريض كان عمرهم ٥٠-٧٥ سنة، ولم يكونوا قد تلقوا علاج للداء الموثي عند سحب عينة الدم، و تراوحت قيم الـ PSA لديهم بين ٤ و ١٠ نانوغرام \مل (Roch).

أجري لكل المرضى الداخلين في الدراسة الاجراءات التالية: القصة السريرية، الفحص السريري متضمناً المس الشرجي، الفحوص المخبرية بما فيها الـ PSA والـfree PSA، و حساب النسبة المئوية للمستضد الموثي النوعي الحر إلى الكلي، تخطيط الصدى عبر المستقيم TRUS، حساب كثافة الـPSA(PSAD)، خزعة الموثة الموجهة بـ TRUS.

النتائج:

٢٠٠ مريض كان عمرهم ٥٠-٧٥ سنة، أظهرت نتيجة الخزعة لديهم ٨٢% من المرضى ليس لديهم سرطان موثة بينما ١٨% من المرضى لديهم سرطان موثة.

بلغ عدد المشتبه بوجود السرطان لديهم بالمس الشرجي ٦٦ مريضاً وكان السرطان موجوداً لدى ١٦ منهم، و بلغ عدد المشتبه بوجود السرطان لديهم بتخطيط الصدى عبر المستقيم ١١٢ مريضاً وكان السرطان موجود لدى ٢١ منهم، كان الفارق الإحصائي مهماً بين مجموعتي وجود السرطان وغياب السرطان عند استخدام كثافة الـ PSA ($p=0.016$) وحسنت كثافة الـ PSA إمكانية كشف السرطان.

بلغ عدد المشتبه بوجود السرطان لديهم اعتماداً على النسبة المئوية للمستضد الموثي النوعي الحر إلى الكلي (القيمة الحدية ٢٤%) ١٧٠ مريضاً شُخص السرطان لدى ٣٤ مريض منهم.

و بلغت حساسية النسبة المئوية للمستضد الموثي النوعي الحر إلى الكلي ٩٤.٤ أما نوعيته فكانت ١٧% ، و كان الفارق الإحصائي لمعدل النسبة المئوية للمستضد الموثي النوعي الحر إلى الكلي

مهماً بين مجموعتي وجود السرطان وغيابه (p=0.00٠١) وحسنت النسبة المئوية للمستضد الموثي النوعي الحر إلى الكلي اكتشاف سرطان الموثة.

معدل النسبة المئوية للمستضد الموثي النوعي الحر إلى الكلي كان ١٨.٨١ بوجود أمراض الموثة الحميدة ، بينما كان ١٤.٤٣ بوجود سرطان الموثة.

الاستنتاج:

كان أداء النسبة المئوية للمستضد الموثي النوعي الحر إلى الكلي جيداً من أجل قيم الـ PSA في المجال من ٤ إلى ١٠ نانوغرام \مل، فقد حسن نوعية الـ PSA وأنقص من تحاليل الـ PSA

و خزع الموثة غير الضرورية دون التأثير بشكل كبير على اكتشاف سرطان الموثة، و مع ذلك فلابد من إجراء المزيد من الدراسات لتحديد القيمة الحدية الأفضل.

الكلمات المفتاحية:

المستضد الموثي النوعي (PSA)، النسبة المئوية للمستضد الموثي النوعي الحر إلى الكلي (F/T PSA Ratio)، كثافة الـ PSA (PSAD)، تخطيط الصدى عبر المستقيم(TRUS)، الخزعة الموثة الموجهة بتخطيط الصدى عبر المستقيم.

Abstract

Purpose:

This prospective study investigates the clinical utility of F/T PSA ratio in reduction prostate biopsies number among men of age 50 years or more(until 75 years) with PSA range 4-10 ng\ml and to set the best cut off of F/T PSA ratio for our patients.

Materials & Methods:

In a prospective study between June 2006 and June 20١٠, 200 patients their age 50-75 years, and had received no treatment for prostatic disease at the time of the phlebotomy, their PSA range (4-10 ng/mL, Roch).

All subjects had undergone Medical history, Physical examination(included digital rectal examination DRE) ,Libratory assay(PSA, Free PSA are included), Trans Rectal Ultrasound(TRUS), PSA density is calculated, TRUS -Guided 6-sector needle biopsies of the prostate and , thus, had a histologically confirmed diagnosis prior to determination of free PSA concentrations.

Results:

200 patients their age 50-75 years, Pathologic examinations demonstrated that 82% and 18% of the biopsies were non-cancer and cancer respectively.

66 patients were suspected by DRE, in 16 of theme prostate cancer(PC) was diagnosed, 112 patients were suspected by TRUS, 21 of theme PC was diagnosed, The average PSA density (PSAD) was statistically different between the groups (P=0.016) and improved cancer detection.

170 patients were suspected by F/T PSA ratio for 24% cut off (test positive ‹24%), 34 of theme PC was diagnosed, with 94.4 Sensitivity and 17% Specificity, the F/T PSA ratio average was statistically different between the groups (P=0.0001) and improved cancer detection. for benign prostate disease F/T PSA ratio average was 18.81 and 14.43 for PC.

Conclusions:

F/T PSA ratio performs well for 4-10 range, and improves specificity of PSA and can reduce unnecessary PSA tests and prostate biopsies with minimal effects on the cancer detection rate; however, further studies are needed to define optimal cutoffs.

Key Words: PSA, F/T PSA ratio, PSAD, TRUS, TRUS Guided biopsy

References:

1)Bonkhoff H, Remberger K: Differentiation pathways and histogenetic aspects of normal and abnormal prostatic growth: A stem cell model. Prostate 1996;28:98–106.
2)Lee MM, Donahoe PK: Mullerian inhibiting substance: A gonadal hormone with multiple functions. Endocr Rev 1993;14:152–164.
3)Martineau J, Nordqvist K, Tilmann C, et al: Male-specific cell migration into the developing gonad. Curr Biol 1997;7:958–968.
4)Ruan W, Powell-Braxton L, Kopchick JJ, et al: Evidence that insulin-like growth factor I and growth hormone are required for prostate gland development. Endocrinology 1999;140:1984–1989.
5)Signoretti S, Waltregny D, Dilks J, et al: p63 is a prostate basal cell marker and is required for prostate development. Am J Pathol 2000;157:1769–1775.
6)Timms BG, Mohs TJ, Didio LJ: Ductal budding and branching patterns in the developing prostate. J Urol 1994;151:1427–1432.
7)Timms BG, Petersen SL,vom Saal FS: Prostate gland growth during development is stimulated in both male and female rat fetuses by intrauterine proximity to female fetuses. J Urol 1999;161:1694–1701.
8)Torres M, Gomez-Pardo E, Dressler GR, et al: Pax-2 controls multiple steps of urogenital development. Development 1995;121:4057–4065.
9)vom Saal FS, Timms BG, Montano MM, et al: Prostate enlargement in mice due to fetal exposure to low doses of estradiol or diethylstilbestrol and opposite effects at high doses. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:2056–2061.
10)Yu RN, Ito M, Saunders TL, et al: Role of Ahch in gonadal development and gametogenesis. Nat Genet 1998;20:353–357.
11)McNeal JE: The prostate and prostatic urethra: A morphologic synthesis. J Urol 1972; 107:1008–1016.
12)McNeal JE: Normal histology of the prostate. Am J Surg Pathol 1988;12:619–633.

13)Myers RP, Cahill DR, Devine RM, et al: Anatomy of radical prostatectomy as defined by magnetic resonance imaging. J Urol 1998;159:2148–2158.
14)Polascik TJ, Walsh PC: Radical retropubic prostatectomy: The influence of accessory pudendal arteries on the recovery of sexual function. J Urol 1995;153:150–152.
15)Reiner WG, Walsh PC: An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. J Urol 1979;121:198–200.
16)Schlegel PN, Walsh PC: Neuroanatomical approach to radical cystoprostatectomy with preservation of sexual function. J Urol 1987;138:1402–1406.
17)Steiner MS: The puboprostatic ligament and the male urethral suspensory mechanism:An anatomic study. Urology 1994;44:530–534.
18)Bhatia-Gaur R, Donjacour AA, Sciavolino PJ, et al: Roles for Nkx3.1 in prostate development and cancer. Genes Dev 1999;13:966–977.
19)Walsh PC, Donker PJ: Impotence following radical prostatectomy: Insight into etiology and prevention. J Urol 1982;128:492–497.
20)Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC: Radical prostatectomy with preservation of sexual function: Anatomical and pathological considerations. Prostate 1983;4:473–85.
21)Abdalla I, Ray P, Ray V, et al: Comparison of serum prostate-specific antigen levels and PSA density in African-American, white, and Hispanic men without prostate cancer. Urology 1998;51:300.
22)Allen EA, Kahane H, Epstein JI: Repeat biopsy strategies for men with atypical diagnoses on initial prostate needle biopsy. Urology 1998;52:803.
23)An G, Ng AY, Meka CS, et al: Cloning and characterization of UROC28, a novel gene overexpressed in prostate, breast, and bladder cancers. Cancer Res 2000;60:7014–7020.

24)Bangma CH, Kranse R, Blijenberg BG, Schroeder FH: The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Part I: Results of a retrospective evaluation of 1726 men.Urology 1995;46:773.
25)Basso D, Fogar P, Piva MG, et al: Total PSA, free PSA/total PSA ratio, and molecular PSA detection in prostate cancer: Which is clinically effective and when? Urology 2000;55:710–715.
26)Bazinet M, Meshref AW, Trudel C, et al: Prospective evaluation of prostate-specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma. Urology 1994;43:44–51; discussion 51–52.
27)Becker C, Noldus J, Diamandis E, Lilja H: The role of molecular forms of prostate-specific antigen (PSA or hK3) and of human glandular kallikrein 2 (hK2) in the diagnosis and monitoring of prostate cancer and in extra-prostatic disease. Crit Rev Clin Lab Sci 2001;38:357–399.
28)Becker C, Piironen T, Kiviniemi J, et al: Sensitive and specific immunodetection of human glandular kallikrein 2 in serum. Clin Chem 2000;46:198–206.
29)Benson MC, Whang IS, Olsson CA, et al: The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. J Urol 1992a;147:817–821.
30)Benson MC, Whang IS, Pantuck A, et al: Prostate specific antigen density: A means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. J Urol 1992b;147:815–816.
31)Bjork T, Ljungberg B, Piironen T, et al: Rapid exponential elimination of free prostatespecific antigen contrasts the slow, capacity-limited elimination of PSA complexed to alpha 1-antichymotrypsin from serum. Urology 1998;51:57–62.
32)Black MH, Magklara A, Obiezu CV, et al: Development of an ultrasensitive immunoassay for human glandular kallikrein with no cross-reactivity from prostate-specific antigen.Clin Chem 1999;45:790–799.
33)Brawer MK: Prostate cancer: Where we have been, where we are, where we are going. World J Surg 2000;24:1200–1204.
34)Brawer MK: Prostate-specific antigen: Current status. CA Cancer J Clin 1999;49:264–281.
35)Brawer MK, Aramburu EA, Chen GL, et al: The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma. J Urol 1993;150:369–373.
36)Brawer MK, Cheli CD, Neaman IE, et al: Complexed prostate specific antigen provides significant enhancement of specificity compared with total prostate specific antigen for detecting prostate cancer. J Urol 2000;163: 1476–1480.
37)Brawer MK, Meyer GE, Letran JL, et al: Measurement of complexed PSA improves specificity for early detection of prostate cancer. Urology 1998;52:372–378.
38)Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, et al: DD3: A new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. Cancer Res 1999;59:5975–5979.
39)Carter HB: A PSA threshold of 4.0 ng/mL for early detection of prostate cancer: The only rational approach for men 50 years old and older. Urology 2000;55:796–799.
40)Carter HB, Partin AW, Luderer AA, et al: Percentage of free prostate-specific antigen in sera predicts aggressiveness of prostate cancer a decade before diagnosis. Urology 1997;49:379–384.
41)Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA 1992b;267:2215–2220.
42)Carter HB, Pearson JD, Waclawiw Z, et al: Prostate-specific antigen variability in men without prostate cancer: Effect of sampling interval on prostate-specific antigen velocity. Urology 1995;45:591–596.
43)Catalona WJ: Clinical utility of measurements of free and total prostate-specific antigen (PSA): A review. Prostate Suppl 1996;7:64–69.
44)Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, et al: Selection of optimal prostate specific

antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: Receiver operating characteristic curves. J Urol 1994;152:2037–2042.
45)Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al: Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: A prospective multicenter clinical trial. JAMA 1998;279:1542–1547.
46)Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al: Percentage of free PSA in black versus white men for detection and staging of prostate cancer: A prospective multicenter clinical trial. Urology 2000a;55:372–376.
47)Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al: Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of amulticenter clinical trial of 6,630 men. J Urol 1994b;151:1283.
48)Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al: Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N Engl J Med 1991;324:1156–1161.
49)Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, et al: Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. JAMA 1995;274:1214–1220.
50)Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, et al: Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. Urology 2000c;56:255–260.
51)Chan DW, Kelly CA, Partin AW: PSA-ACT immunoassay: Problems and solutions. Clin Chem 1996;42:255.
52)Chang SS, O'Keefe DS, Bacich DJ, et al: Prostate-specific membrane antigen is produced in tumor-associated neovasculature. Clin Cancer Res 1999; 5:2674–2681.
53)Chang SS, Reuter VE, Heston WD, et al: Five different anti-prostate-specific membrane antigen (PSMA) antibodies confirm PSMA expression in tumor-associated neovasculature.
54) Cancer Res 1999;59:3192–3198.
Chapdelaine P, Paradis G, Tremblay RR, Dube JY: High level of expression in the prostate of a human glandular kallikrein mRNA related to prostate-specific antigen. FEBS Lett 1988;236:205–208.
55) Christensson A, Bjork T, Nilsson O, et al: Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. J Urol 1993;150:100–105.
56) Christensson A, Laurell CB, Lilja H: Enzymatic activity of prostate-specific antigen and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors. Eur J Biochem 1990;194:755–763.
57) Christensson A, Lilja H: Complex formation between protein C Inhibitor and prostatespecific antigen in vitro and in human semen. Eur J Biochem 1994;220:45–53.
58) Chybowski FM, Bergstralh EJ, Oesterling JE: The effect of digital rectal examination onthe serum prostate specific antigen concentration: Results of a randomized study. J Urol 1992;148:83–86.
59) Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr, et al: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. J Urol 1990;143:1146–1152; discussion 1152–1154.
60) Crawford ED, Leewansangtong S, Goktas S, et al: Efficiency of prostate-specific antigen and digital rectal examination in screening, using 4.0 ng/ml and age-specific reference range as a cutoff for abnormal values. Prostate 1999;38:296–302.
61) Crawford ED, Schutz MJ, Clejan S, et al: The effect of digital rectal examination on prostate-specific antigen levels. JAMA 1992;267:2227–2228.
62) Dalton DL: Elevated serum prostate-specific antigen due to acute bacterial prostatitis. Urology 1989;33:465.
63) Darson MF, Pacelli A, Roche P, et al: Human glandular kallikrein 2 expression in prostate adenocarcinoma and lymph node metastases. Urology 1999; 53:939–944.
64) Darson MF, Pacelli A, Roche P, et al: Human glandular kallikrein 2 (hK2) expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: A novel prostate cancer marker.

Urology 1997;49:857–862.
65) de Kok JB, Verhaegh GW, Roelofs RW, et al: DD3(PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. Cancer Res 2002;62:2695–2698.
66) DeMarzo AM, Nelson WG, Isaacs WB, Epstein JI: Pathological and molecular aspects of prostate cancer. Lancet 2003;361:955–964.
67) Diamandis EP: Prostate cancer, prostate-specific antigen, and the polymerase chain reaction. Clin Chem 1995;41:177–179.
68)Diamandis EP, Okui A, Mitsui S, et al: Human kallikrein 11: A new biomarker of prostate and ovarian carcinoma. Cancer Res 2002;62:295–300.
69) Diamandis EP, Yousef GM: Human tissue kallikrein gene family: A rich source of novel disease biomarkers. Expert Rev Mol Diagn 2001;1:182–190.
70)Diamandis EP, Yousef GM, Luo LY, et al: The new human kallikrein gene family: Implications in carcinogenesis. Trends Endocrinol Metab 2000;11:54–60.
71)Djavan B, Zlotta A, Kratzik C, et al: PSA, PSA density, PSA density of transition zone, free/total PSA ratio, and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ng/mL. Urology 1999a;54:517–522.
72) Elgamal AA, Holmes EH, Su SL, et al: Prostate-specific membrane antigen (PSMA): Current benefits and future value. Semin Surg Oncol 2000;18:10–16.
73) Ellison L, Cheli CD, Bright S, et al: Cost-benefit analysis of total, free/total, and complexed prostate-specific antigen for prostate cancer screening. Urology 2002;60(4 Suppl 1):42–46.
74) Ercole CJ, Lange PH, Mathisen M, et al: Prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. J Urol1987 ; 138 : 1181 – 1184.
75)Fair WR, Israeli RS, Heston WD: Prostate-specific membrane antigen. Prostate 1997;32:140–148.
76)Finlay JA, Evans CL, Day JR, et al: Development of monoclonal antibodies specific for human glandular kallikrein (hK2): Development of a dual antibody immunoassay for hK2 with negligible prostate-specific antigen cross-reactivity. Urology 1998;51:804–809.
77)Foley R, Lawler M, Hollywood D: Gene-based therapy in prostate cancer. Lancet Oncol 2004b;5:469–479.
78)Fowler JE Jr, Bigler SA, Kilambi NK, Land SA: Relationships between prostate-specific antigen and prostate volume in black and white men with benign prostate biopsies. Urology 1999;53:1175–1178.
79)Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ: A prospective evaluation of plasma prostatespecific antigen for detection of prostatic cancer. JAMA 1995; 273:289–294.
80)Goessl C, Muller M, Heicappell R, et al: DNA-based detection of prostate cancer in urine after prostatic massage. Urology 2001b;58:335–338.
81)Goldfarb DA, Stein BS, Shamszadeh M, Petersen RO: Age-related changes in tissue levels of prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen. J Urol 1986;136:1266–1269.
82)Gretzer MB, Epstein JI, Pound CR, et al: Substratification of stage T1C prostate cancer based on the probability of biochemical recurrence. Urology 2002;60:1034–1039.

83)Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ: The effect of finasteride on prostate-specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. Prostate 1993; 22:31–37.
84)Haese A, Becker C, Noldus J, et al: Human glandular kallikrein 2: A potential serum marker for predicting the organ confined versus non-organ confined growth of prostate cancer. J Urol 2000;163:1491–1497.
85)Haese A, Graefen M, Becker C, et al: The role of human glandular kallikrein 2 for prediction of pathologically organ confined prostate cancer. Prostate 2003;54:181–186.
86)Haese A, Graefen M, Noldus J, et al: Prostatic volume and ratio of free-to-total prostate

specific antigen in patients with prostatic cancer or benign prostatic hyperplasia. J Urol 1997 ; 158:2188–2192.
87)Hayek OR, Noble CB, de la Taille A, et al: The necessity of a second prostate biopsy cannot be predicted by PSA or PSA derivatives (density or free:total ratio) in men with prior negative prostatic biopsies. Curr Opin Urol 1999;9:371–375.
88)Heidenreich A, Vorreuther R, Neubauer S, et al: The influence of ejaculation on serum levels of prostate specific antigen. J Urol 1997;157:209–211.
89) Henttu P, Liao SS, Vihko P: Androgens up-regulate the human prostate-specific antigen messenger ribonucleic acid (mRNA), but down-regulate the prostatic acid phosphatase mRNA in the LNCaP cell line. Endocrinology 1992;130:766–772.
90)Henttu P, Lukkarinen O, Vihko P: Expression of the gene coding for human prostatespecific antigen and related hGK-1 in benign and malignant tumors of the human prostate. Int J Cancer 1990;45:654–660.
91)Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ: Effect of ejaculation on serum total and free prostate-specific antigen concentrations. Urology 1997;50:239–243.
92)Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I, et al: DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. Eur Urol 2003;44:8–15; discussion 15–16.
93)Hlavaty JJ, Partin AW, Shue MJ, et al: Identification and preliminary clinical evaluation of a 50.8-kDa serum marker for prostate cancer. Urology 2003;61:1261–1265.
94)Hooper JD, Bui LT, Rae FK, et al: Identification and characterization of KLK14, a novel kallikrein serine protease gene located on human chromosome 19q13.4 and expressed in prostate and skeletal muscle. Genomics 2001;73:117–122.
95)Kadmon D, Weinberg AD, Williams RH, et al: Pitfalls in interpreting prostate specific antigen velocity. J Urol 1996;155:1655–1657.
96)Kalish J, Cooner WH, Graham SD Jr: Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. Urology 1994;43:601–606.
97)Karazanashvili G, Abrahamsson PA: Prostate specific antigen and human glandular kallikrein 2 in early detection of prostate cancer. J Urol 2003;169:445–457.
98) Keetch DW, Andriole GL, Ratliff TL, Catalona WJ: Comparison of percent free prostatespecific antigen levels in men with benign prostatic hyperplasia treated with finasteride, terazosin, or watchful waiting. Urology 1997;50:901–905.
99)Kirkali Z, Kirkali G, Esen A: Effect of ejaculation on prostate-specific antigen levels in normal men. Eur Urol 1995;27:292–294.
100)Klee GG, Goodmanson MK, Jacobsen SJ, et al: Highly sensitive automated chemiluminometric assay for measuring free human glandular kallikrein-2. Clin Chem 1999;45:800–806
101)Kumar A, Mikolajczyk SD, Goel AS, et al: Expression of pro form of prostate-specific antigen by mammalian cells and its conversion to mature, active form by human kallikrein 2. Cancer Res 1997;57:3111–3114.
102)Kumar A, Mikolajczyk SD, Hill TM, et al: Different proportions of various prostate-specific antigen (PSA) and human kallikrein 2 (hK2) forms are present in noninduced and androgen-induced LNCaP cells. Prostate 2000;44:248–254.
103)Kwiatkowski MK, Recker F, Piironen T, et al: In prostatism patients the ratio of human glandular kallikrein to free PSA improves the discrimination between prostate cancer and benign hyperplasia within the diagnostic “gray zone” of total PSA 4 to 10 ng/mL. Urology 1998;52:360–365.
104)Lein M, Brux B, Jung K, et al: Elimination of serum free and total prostate-specific antigen after radical retropubic prostatectomy. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1997;35:591–595.
105) Lepor H, Wang B, Shapiro E: Relationship between prostatic epithelial volume and serum

prostate-specific antigen levels. Urology 1994;44:199–205.
106)Levesque M, Hu H, D'Costa M, Diamandis EP: Prostate-specific antigen expression by various tumors. J Clin Lab Anal 1995a;9:123–128.
107)Levesque M, Yu H, D'Costa M, et al: Immunoreactive prostate-specific antigen in lung tumors. J Clin Lab Anal 1995b;9:375–379.
108)Leytus SP, Loeb KR, Hagen FS, et al: A novel trypsin-like serine protease (hepsin) with a putative transmembrane domain expressed by human liver and hepatoma cells. Biochemistry 1988;27:1067–1074.
109)Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al: Environmental and heritable factors in the causation of cancer—Analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. N Engl J Med 2000;343:78–85.
110)Lilja H: Prostate-specific antigen: Molecular forms and the human kallikrein gene family. Br J Urol 1997;79(Suppl 1):44–48.
111)Lilja H: Significance of different molecular forms of serum PSA. The free, noncomplexed form of PSA versus that complexed to alpha 1-antichymotrypsin. Urol Clin North Am 1993a;20:681–686.
112)Lilja H: Structure, function, and regulation of the enzyme activity of prostate-specific antigen. World J Urol 1993b;11:188–191.
113)Lilja H: A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. J Clin Invest 1985;76:1899–1903.
114)Lilja H, Abrahamsson PA: Three predominant proteins secreted by the human prostate gland. Prostate 1988;12:29–38.
115)Lilja H, Christensson A, Dahlen U, et al: Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. Clin Chem 1991;37:1618–1625.

116)Lilja H, Laurell CB: Liquefaction of coagulated human semen. Scand J Clin Lab Invest 1984;44:447–452.
117)Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, Laurell CB: Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. J Clin Invest 1987;80:281–285.
118)Liu L, Yoon JH, Dammann R, Pfeifer GP: Frequent hypermethylation of the RASSF1A gene in prostate cancer. Oncogene 2002;21:6835–6840.
119)Lovgren J, Rajakoski K, Karp M, et al: Activation of the zymogen form of prostatespecific antigen by human glandular kallikrein 2. Biochem Biophys Res Commun 1997;238:549–555.
120) Lovgren J, Valtonen-Andre C, Marsal K, et al: Measurement of prostate-specific antigen and human glandular kallikrein 2 in different body fluids. J Androl 1999;20:348–355.
121)Luo J, Duggan DJ, Chen Y, et al: Human prostate cancer and benign pros-tatic hyperplasia: Molecular dissection by gene expression profiling. Cancer Res 2001;61:4683–4688.
122)Luo J, Zha S, Gage WR, et al: Alpha-methylacyl-CoA racemase: A new molecular marker for prostate cancer. Cancer Res 2002;62:2220–2226.
123)Maeda H, Arai Y, Aoki Y, et al: Complexed prostate-specific antigen and its volume indexes in the detection of prostate cancer. Urology 1999;54:225–228.
124)Magee JA, Araki T, Patil S, et al: Expression profiling reveals hepsin overexpression in prostate cancer. Cancer Res 2001;61:5692–5696.
125)Marks LS, Linton HJ, Gasior CL: BPSA is a potential serum marker for benign prostatic hyperplasia (BPH). J Urol 2001;165:266A.
126) McCormack RT, Rittenhouse HG, Finlay JA, et al: Molecular forms of prostate-specific antigen and the human kallikrein gene family: A new era. Urology 1995;45:729–744.
127)Meyer A, Jung K, Lein M, et al: Factors influencing the ratio of free to total prostatespecific antigen in serum. Int J Cancer 1997;74:630–636.

128)Mikolajczyk SD, Marker KM, Millar LS, et al: A truncated precursor form of prostatespecific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. Cancer Res 2001;61:6958–6963.
129)Monne M, Croce CM, Yu H, Diamandis EP: Molecular characterization of prostate-specific antigen messenger RNA expressed in breast tumors. Cancer Res 1994;54:6344–6347.
130)Monroe KR, Yu MC, Kolonel LN, et al: Evidence of an X-linked or recessive genetic component to prostate cancer risk. Nat Med 1995;1:827–829.
131)Montironi R, Scarpelli M, Lopez Beltran A: Carcinoma of the prostate: Inherited susceptibility, somatic gene defects and androgen receptors. Virchows Arch 2004;444:503–508.
132)Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, et al: Age-specific reference ranges for prostatespecific antigen in black men. N Engl J Med 1996;335:304–310.
133)Morote J, Lopez M, Encabo G, de Torres IM: Effect of inflammation and benign prostatic enlargement on total and percent free serum prostatic specific antigen. Eur Urol 2000;37:537–540.
134)Morris BJ: HGK-1: A kallikrein gene expressed in human prostate. Clin Exp Pharmacol Physiol 1989;16:345–351.
135)Myrtle J, Ivor L: Measurement of PSA in serum by two immunometric methods (Hybritech Tandem-R/Tandem-E PSA). In Catalona WJ (ed): Clinical Aspects of Prostate Cancer. New York, Elsevier, 1989, pp 161–171.
136)Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, et al: Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. J Urol 1995;154:407–413.
137)Nakamura T, Mitsui S, Okui A, et al: Molecular cloning and expression of a variant form of hippostasin/KLK11 in prostate. Prostate 2003a;54:299–305.
138)Nakamura T, Stephan C, Scorilas A, et al: Quantitative analysis of hippostasin/KLK11 gene expression in cancerous and noncancerous prostatic tissues. Urology 2003b;61:1042–1046.
139)Nam RK, Narod SA, Trachtenberg J: Use of human kallikrein 2 (hK2) levels in patient selection for prostate biopsy. J Urol 2001;165(Suppl):204A.
140)Nam RK, Diamandis EP, Toi A, et al: Serum human glandular kallikrein-2 protease levels predict the presence of prostate cancer among men with elevated prostate-specific antigen. J Clin Oncol 2000;18:1036–1042.
141)Nelson WG, DeWeese TL, DeMarzo AM: The diet, prostate inflammation, and the development of prostate cancer. Cancer Metastasis Rev 2002;21:3–16.
142)Obiezu CV, Soosaipillai A, Jung K, et al: Detection of human kallikrein 4 in healthy and cancerous prostatic tissues by immunofluorometry and immunohistochemistry. ClinChem 2002;48:1232–1240.
143)Oesterling JE: PSA leads the way for detecting and following prostate cancer. Contemp Urol 1993;5:60–81.
144)Oesterling JE, Chan DW, Epstein JI, et al: Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. J Urol 1988;139:766–772.
145)Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen SJ, et al: Influence of patient age on the serum PSA concentration. An important clinical observation. Urol Clin North Am 1993a;20:671–680.
146)Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. JAMA 1993b;270:860–864.
147)Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstralh EJ: Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. Urology 1993c;42:276–282.
148)Pannek J, Marks LS, Pearson JD, et al: Influence of finasteride on free and total serum prostate specific antigen levels in men with benign prostatic hyperplasia. J Urol 1998;159:449–453.
149)Partin AW, Brawer MK, Bartsch G, et al: Complexed prostate specific antigen improves

specificity for prostate cancer detection: Results of a prospective multicenter clinical trial. J Urol 2003;170:1787–1791.
150)Partin AW, Brawer MK, Subong EN, et al: Prospective evaluation of percent free-PSA and complexed-PSA for early detection of prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis 1998;1:197–203.
151)Partin AW, Catalona WJ, Finlay JA, et al: Use of human glandular kallikrein 2 for the detection of prostate cancer: Preliminary analysis. Urology 1999;54:839–845.
152)Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC, et al: Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: Influence of total PSA, prostate volume, and age. Urology 1996a;48(6A Suppl):55–61.
153)Partin AW, Piantadosi S, Subong EN, et al: Clearance rate of serum-free and total PSA following radical retropubic prostatectomy. Prostate Suppl 1996b;7:35–39.
154)Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW: Prostate specific antigen: A decade of discovery—What we have learned and where we are going. J Urol 1999; 162:293–306.
155)Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA 1999;281:1591–1597.
156)Pound CR, Walsh PC, Epstein JI, et al: Radical prostatectomy as treatment for prostatespecific antigen-detected stage T1c prostate cancer. World J Urol 1997;15:373–377.
157) Rittenhouse HG, Finlay JA, Mikolajczyk SD, Partin AW: Human kallikrein 2 (hK2) and prostate-specific antigen (PSA): Two closely related, but distinct, kallikreins in theprostate. Crit Rev Clin Lab Sci 1998;35:275–368.
158)Robles JM, Morell AR, Redorta JP, et al: Clinical behavior of prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase: A comparative study. Eur Urol 1988;14:360–366.
159)Rogers CG, Yan G, Zha S, et al: Prostate cancer detection on urinalysis for alpha methylacyl coenzyme a racemase protein. J Urol 2004;172:1501–1503.
160)Rommel FM, Agusta VE, Breslin JA, et al: The use of prostate specific antigen and prostate specific antigen density in the diagnosis of prostate cancer in a community based urology practice. J Urol 1994;151:88–93.
161)Rubin MA, Zhou M, Dhanasekaran SM, et al: Alpha-methylacyl coenzyme A racemase as a tissue biomarker for prostate cancer. JAMA 2002;287:1662–1670.
162)Schedlich LJ, Bennetts BH, Morris BJ: Primary structure of a human glandular kallikrein gene. DNA 1987;6:429–437.
163)Schroder FH, Bangma CH: The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Br J Urol. 1997;79(Suppl 1):68–71.
164)Seaman E, Whang M, Olsson CA, et al: PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. Urol Clin North Am 1993;20:653–663.
165)Seamonds B, Yang N, Anderson K, et al: Evaluation of prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase as prostate cancer markers. Urology 1986;28:472–479.
166)Sensabaugh GF: Isolation and characterization of a semen-specific protein from human seminal plasma: A potential new marker for semen identification. J Forensic Sci 1978;23:106–115.
167)Silver DA, Pellicer I, Fair WR, et al: Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. Clin Cancer Res 1997;3:81–85.
168) Simak R, Madersbacher S, Zhang ZF, Maier U: The impact of ejaculation on serum prostate specific antigen. J Urol 1993;150:895–897.
169)Smith DS, Carvalhal GF, Mager DE, et al: Use of lower prostate specific antigen cutoffs for prostate cancer screening in black and white men. J Urol 1998;160:1734–1738.
170)Smith DS, Catalona WJ: Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. J Urol 1994;152: 1163–1167.
171)Sokoll LJ, Mangold LA, Partin AW, et al: Complexed prostate-specific antigen as a staging tool for prostate cancer: A prospective study in 420 men. Urology 2002;60(4 Suppl 1):18–23.
172) Stamey TA, Warrington JA, Caldwell MC, et al: Molecular genetic profiling of Gleason

grade 4/5 prostate cancers compared to benign prostatic hyperplasia. J Urol 2001; 166:2171–2177.
173)Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al: Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med 1987;317:909–916.
174)Stephan C, Jung K, Brux B, et al: ACT-PSA and complexed PSA elimination kinetics in serum after radical retropubic prostatectomy: Proof of new complex forming of PSA after release into circulation. Urology 2000; 55:560–563.
175)Stephan C, Jung K, Diamandis EP, et al: Prostate-specific antigen, its molecular forms, and other kallikrein markers for detection of prostate cancer. Urology 2002c;59:2–8.
176)Stephan C, Jung K, Schnorr D, et al: Re: A prospective study to evaluate the role of complexed prostate specific antigen and free/total prostate specific antigen ratio for the diagnosis of prostate cancer. Mitchell IDC, Croal BL, Dickie A, et al: J Urol 2001;165:1549–1553. J Urol 2002;167:259–260.
177)Stephan C, Lein M, Jung K, et al: Re: Editorial: Can prostate specific antigen derivatives reduce the frequency of unnecessary prostate biopsies? J Urol 1997;157:1371.
178)Stephan C, Yousef GM, Scorilas A, et al: Quantitative analysis of kallikrein 15 gene expression in prostate tissue. J Urol 2003;169:361–364.
179)Stephan C, Yousef GM, Scorilas A, et al: Hepsin is highly over expressed in and a new candidate for a prognostic indicator in prostate cancer. J Urol 2004;171:187–191.
180)Stephenson RA, Stanford JL: Population-based prostate cancer trends in the United States: Patterns of change in the era of prostate-specific antigen. World J Urol 1997;15:331–335.
250)
181)Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, et al: Ejaculation increases the serum prostatespecific antigen concentration. Urology 1996;47:511–516.
182)Terris M, McNeal J, Freiha F, et al: Efficacy of transrectal ultrasound-guided seminal vesicle biopsies in the detection of seminal vesicle invasion by prostate cancer. J Urol 1993;149:1035.
183)Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al: Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level<or =4.0ng per milliliter. N Engl J Med 2004;350:2239–2246.
184)Tremblay RR, Deperthes D, Tetu B, Dube JY: Immunohistochemical study suggesting a complementary role of kallikreins hK2 and hK3 (prostate-specific antigen) in the functional analysis of human prostate tumors. Am J Pathol 1997;150:455–459.
185)Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS, et al: The influence of prostate size on cancer detection. Urology 1995;46:831–836.
186)Veltri RW, Miller MC: Free/total PSA ratio improves differentiation of benign and malignant disease of the prostate: Critical analysis of two different test populations. Urology 1999;53:736–745.
187)Vieira JG, Nishida SK, Pereira AB, et al: Serum levels of prostate-specific antigen in normal boys throughout puberty. J Clin Endocrinol Metab 1994;78:1185–1187.
188)Wang TJ, Slawin KM, Rittenhouse HG, et al: Benign prostatic hyperplasia-associated prostate-specific antigen (BPSA) shows unique immunoreactivity with anti-PSA monoclonal antibodies. Eur J Biochem 2000;267: 4040–4045.
189)Xi Z, Klokk TI, Korkmaz K, et al: Kallikrein 4 is a predominantly nuclear protein and is overexpressed in prostate cancer. Cancer Res 2004;64:2365–2370.
190)Young CY, Andrews PE, Montgomery BT, Tindall DJ: Tissue-specific and hormonal regulation of human prostate-specific glandular kallikrein. Biochemistry 1992;31:818–824.
191)Young CY, Andrews PE, Tindall DJ: Expression and androgenic regulation of human prostate-specific kallikreins. J Androl 1995;16:97–99.
192)Yousef GM, Diamandis EP: Expanded human tissue kallikrein family—A novel panel of cancer biomarkers. Tumour Biol 2002a;23:185–192.

193)Yousef GM, Diamandis EP: Human tissue kallikreins: A new enzymatic cascade pathway? Biol Chem 2002b;383:1045–1057.
194)Yousef GM, Magklara A, Chang A, et al: Cloning of a new member of the human kallikrein gene family, KLK14, which is down-regulated in different malignancies. Cancer Res 2001b;61:3425–3431.
195) Yousef GM, Scorilas A, Jung K, et al: Molecular cloning of the human kallikrein 15 gene (KLK15). Up-regulation in prostate cancer. J Biol Chem 2001c;276:53–61.
196) Yousef GM, Stephan C, Scorilas A, et al: Differential expression of the human kallikrein gene 14 (KLK14) in normal and cancerous prostatic tissues. Prostate 2003;56:287–292.
197) Yu H, Diamandis EP: Prostate-specific antigen in milk of lactating women. Clin Chem 1995b;41:54–58.
198) Yu H, Diamandis EP, Levesque M, et al: Expression of the prostate-specific antigen gene by a primary ovarian carcinoma. Cancer Res 1995;55:1603–1606.
199) Yu H, Diamandis EP, Levesque M, et al: Ectopic production of prostate specific antigen by a breast tumor metastatic to the ovary. J Clin Lab Anal 1994a;8:251–253.
200) Yu H, Diamandis EP, Sutherland DJ: Immunoreactive prostate-specific antigen levels in female and male breast tumors and its association with steroid hormone receptors and patient age. Clin Biochem 1994b;27:75–79.
284)Yu JX, Chao L, Chao J: Prostasin is a novel human serine proteinase from seminal fluid Purification, tissue distribution, and localization in prostate gland. J Biol Chem 1994c;269:18843–18848.
201)Yuan JJ, Coplen DE, Petros JA, et al: Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. J Urol 1992;147:810–814.
202) Su SL, Huang IP, Fair WR, et al: Alternatively spliced variants of prostate-specific membrane antigen RNA: Ratio of expression as a potential measurement of progression. Cancer Res 1995;55:1441–1443.

Aleppo University

Faculty of Medicine

Department Of Urology

Importance of F/T PSA ratio in reduction prostate biopsy number among men of age 50 years or more

Thesis for master degree in urology

Submitted by

Dr. Abdullah Alhassan

2010/1431

Aleppo University

Faculty of Medicine

Department Of Urology

Importance of F/T PSA ratio in reduction prostate biopsy number among men of age 50 years or more

Thesis for master degree in urology

Submitted by

Dr. Abdullah Alhassan

2010/1431

Aleppo University

Faculty of Medicine

Department Of Urology

Importance of F/T PSA ratio in reduction prostate biopsy number among men of age 50 years or more

Thesis for master degree in urology

Submitted by

Dr. Abdullah Alhassan

Supervised by

Dr. Hassan Mokhmlje

Instructor of urology

Dr. Tayseer Jabbour

Instructor of urology

Submitted in partial fulfillment of requirements for master degree in urology at the Faculty of Medicine-Aleppo University

2010/1431

Certification

It is hereby certified that the work described in this thesis is the result of the candidate's own investigation under supervision of Dr. Hassan Mokhmlje Instructor in the department of urology, Faculty of Medicine-Aleppo University.

And any references to the other researcher's work has been duly acknowledged in the text

Candidate	Supervisor of study
Dr. Abdullah Alhassan	**Dr. Hassan Mokhmlje**

Declaration

It is hereby I declare that this work:

Importance of F/T PSA ratio in reduction prostate biopsy number among men of age 50 years or more

Has not already been accepted for any degree nor it is being submitted at presented for other degree

Candidate:

Dr. Abdullah Alhassan